

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Numient 95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 145 mg/36,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 195 mg/48,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 245 mg/61,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Всяка капсула съдържа 95 mg леводопа (levodopa) и 23,75 mg карбидопа (carbidopa) (като монохидрат)

145 mg/36,25 mg твърди капсула с изменено освобождаване

Всяка капсула съдържа 145 mg леводопа (levodopa) и 36,25 mg карбидопа (carbidopa) (като монохидрат).

195 mg/48,75 mg твърди капсула с изменено освобождаване

Всяка капсула съдържа 195 mg леводопа (levodopa) и 48,75 mg карбидопа (carbidopa) (като монохидрат).

245 mg/61,25 mg твърди капсула с изменено освобождаване

Всяка капсула съдържа 245 mg леводопа (levodopa) и 61,25 mg карбидопа (carbidopa) (като монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с изменено освобождаване

95 mg/23,75 mg твърда капсула с изменено освобождаване

Бяло тяло и синьо капаче 18 × 6 mm, с отпечатанн със синьо мастило надпис „IPX066” и „95”.

145 mg/36,25 mg твърда капсула с изменено освобождаване

Светлосиньо тяло и синьо капаче 19 × 7 mm, с отпечатани със синьо мастило надпис „IPX066” и „145”.

195 mg/48,75 mg твърда капсула с изменено освобождаване

Жълто тяло и синьо капаче 24 × 8 mm, с отпечатани със синьо мастило надпис „IPX066” и „195”.

245 mg/61,25 mg твърда капсула с изменено освобождаване

Синьо тяло и синьо капаче 23 × 9 mm, с отпечатани със синьо мастило надпис „IPX066” и „245”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на възрастни пациенти с болест на Паркинсон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се Numient да се прилага перорално, приблизително на всеки 6 часа. Не се препоръчва прилагане на този лекарствен продукт повече от 5 пъти дневно.

Количество на активните вещества във всяка капсула може да се използва самостоятелно или в комбинация с количество на активните вещества в друга капсула, според необходимостта. Употребата на този лекарствен продукт с други лекарствени продукти, съдържащи леводопа, не е проучено.

Препоръките за дозата трябва да се спазват при започване на лечението и дозата да се коригира съгласно клиничния отговор.

Начална доза и титриране на дозата при пациенти, нелекувани преди това с леводопа

Началната доза е една капсула, съдържаща 95 mg леводопа и 23,75 mg карбидопа, три пъти дневно, за първите три дни; тази доза може да се увеличи до една твърда капсула с изменено освобождаване, съдържаща 145 mg леводопа и 36,25 mg карбидопа, три пъти дневно, от Ден 4 на лечението.

По-нататъшните увеличения трябва да се определят индивидуално въз основа на клиничния отговор. Дневната доза трябва да се определя чрез внимателно титриране. Пациентите трябва да останат на най-ниската доза, необходима за постигане на симптоматичен контрол и свеждане до минимум на нежеланите реакции, като дискинезия и гадене.

Има ограничен опит с обща дневна доза по-голяма от 1 170 mg леводопа, когато е приложена при пациенти, нелекувани преди това с леводопа.

Пациенти, преминаващи от други лекарствени продукти, съдържащи леводопа/инхибитор на допа-декарбоксилаза (DDC) (карбидопа или бензеразид) с незабавно освобождаване към Numient

В резултат на фармакокинетичните характеристики на Numient, дозите и честотата на прилагане на Numient не са директно взаимозаменяеми с тези на други лекарствени продукти с незабавно освобождаване, съдържащи леводопа/допа-декарбоксилаза (DDC) инхибитор (вж. точка 5.2).

При първоначално преминаването на пациентите от лекарствени продукти, съдържащи леводопа/допа-декарбоксилаза (DDC) инхибитор с незабавно освобождаване към Numient, за начално дозиране се препоръчват предоставените в Таблица 1 указания за преминаване към друга доза.

Таблица 1: Насоки за първоначално преминаване от леводопа/допа-декарбоксилаза (DDC инхибитор) с незабавно освобождаване (НО) към Numient при пациенти с болестта на Паркинсон.

Обща дневна доза леводопа при леводопа/DDC инхибитор с незабавно освобождаване (mg)	Начална обща дневна доза Numient (леводопа в mg)	Предложена начална доза Numient
400 до 549	855	3 твърди капсули 95 mg/23,75 mg три пъти дневно
550 до 749	1 140	4 твърди капсули 95 mg/23,75 mg три пъти дневно
750 до 949	1 305	3 твърди капсули 145 mg/36,25 mg три пъти дневно
950 до 1 249	1 755	3 твърди капсули 195 mg/48,75 mg три пъти дневно
≥ 1 250	2 340	4 твърди капсули 195 mg/48,75 mg три пъти дневно или
	2 205	3 твърди капсули 245 mg/61,25 mg три пъти дневно

При първоначално преминаване на пациентите от леводопа с незабавно освобождаване/инхибитори на DDC плюс инхибитори на катехол-О-метил трансферазата (COMT) (като ентакапон) към Numient, за начално дозиране се предлагат предоставените в Таблица 2 насоки за преминаване на друга доза.

Таблица 2: Насоки за първоначално преминаване от леводопа с незабавно освобождаване/инхибиторна DDC плюс инхибитори на катехол-О-метил трансферазата (COMT) (като ентакапон) към Numient при пациенти с болестта на Паркинсон

Обща дневна доза леводопа (mg) в леводопа/DDC инхибитор/ентакапон	Начална обща дневна доза Numient (леводопа в mg)	Предложена начална доза Numient
400 до 549	1 140	4 твърди капсули 95 mg/23,75 mg три пъти дневно
550 до 749	1 470	2 твърди капсули 245 mg/61,25 mg три пъти дневно
750 до 949	1 755	3 твърди капсули 195 mg/48,75 mg три пъти дневно
950 до 1 249	2 205	3 твърди капсули 245 mg/61,25 mg три пъти дневно
≥ 1 250	2 940	4 твърди капсули 245 mg/61,25 mg три пъти дневно

При преминаването на пациентите от лекарствени продукти, съдържащи леводопа/DDC инхибитор, към Numient, дозата трябва да се коригира така, че да се поддържа достатъчен симптоматичен контрол. Ако не се наблюдава достатъчен симптоматичен контрол, честотата на прилагане може да се промени от три пъти дневно до максимум пет пъти дневно. В проучванията при пациенти в напреднала фаза на болестта на Паркинсон има ограничени данни от употребата на дози над 2 450 mg леводопа и 612,5 mg карбидопа, давани като Numient.

Крайната обща дневна доза леводопа от Numient е около два пъти по-голяма от крайната обща дневна доза леводопа от таблетки с незабавно освобождаване, докато крайната обща дневна доза леводопа от Numient е около три пъти по-голяма от крайната обща дневна доза леводопа от комбинацията леводопа/DDC инхибитор/ентакапон.

Преминаване на пациенти специално от други лекарствени продукти с изменено освобождаване на леводопа/DDC инхибитор към Numient.

Има ограничени данни относно преминаването към Numient на пациенти, лекувани в момента с други лекарствени продукти с изменено освобождаване на леводопа/DDC инхибитор. Може да се наложи началната обща дневна доза Numient, описана в Таблица 1 по-горе, да се намали с около 30 % при пациенти, преминаващи специално от лекарствени продукти с изменено освобождаване на леводопа/DDC инхибитор, към Numient.

Поддържане

Тъй като болестта на Паркинсон е прогресираща, препоръчват се периодични клинични оценки. Терапията трябва да бъде индивидуализирана и коригирана за всеки пациент според терапевтичния отговор.

Добавяне на други лекарствени продукти за лечението на болестта на Паркинсон

Леводопа/карбидопа с изменено освобождаване може да се използва заедно с други лекарствени продукти за лечение на болестта на Паркинсон. Въпреки това, може да се наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.5).

Прекъсване на терапията

Спорадични случаи на симптомен комплекс, наподобяващ невролептичен малигнен синдром (НМС), са били свързани с намаляване на дозата и отнемане на лекарствени продукти, съдържащи леводопа/карбидопа. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, ако се наложи рязко намаляване или прекратяване на лекарствения продукт, съдържащ леводопа/карбидопа, под формата на капсули с изменено освобождаване, особено ако пациентът получава антипсихотици (вж. точка 4.4).

Ако се наложи обща анестезия, лекарственият продукт, съдържащ леводопа/карбидопа, под формата на капсули с изменено освобождаване може да се продължи, докато на пациента е позволено да взима перорални лекарствени продукти. Ако терапията се прекъсне временно, обичайната доза трябва да се приложи веднага след като пациентът може да приема перорални лекарствени продукти.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата на лекарствения продукт с изменено освобождаване на леводопа/карбидопа, при пациенти в старческа възраст.

Бъбречна недостатъчност

Влиянието на бъбречната функция върху клирънса на леводопа/карбидопа е ограничено (вж. точка 5.2). Numient не е проучен при пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръчва се при пациенти с тежко бъбречно заболяване този лекарствен продукт да се прилага внимателно (вж. точка 4.4).

Чернодробна недостатъчност

Numient не е проучен при пациенти с чернодробно увреждане. Препоръчва се при пациенти с тежко чернодробно увреждане този лекарствен продукт да се прилага внимателно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Numient при деца на възраст под 18 години все още не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Numient трябва да се прилага с чаша вода и може да се взима със или без храна. Богатата на мазнини и високо калоричната храна забавят абсорбцията на леводопа с два часа. Освен това богатите на протеини храни могат да понижат клиничния отговор, като намалят абсорбцията на леводопа (вж. точка 4.5). Затова Numient не трябва да се взима едновременно с високопротеинови храни. Твърдата капсула с изменено освобождаване трябва да се поглъщат цели, да не се сдъвкват или разтрошават, за да се запази ефектът на изменено освобождаване на съдържащия леводопа/карбидопа лекарствен продукт. Алтернативно, за пациенти, които имат затруднение с преглъщането на капсула, този лекарствен продукт може да се приложи, като внимателно се отвори капсулата и цялото съдържание се поръси върху малко количество (напр. 2 супени лъжици) мека храна, като ябълков сос, кисело мляко или крем. Цялата смес от лекарствения продукт/храната трябва да се погълне веднага, без да се дъвче и не трябва да се съхранява за бъдеща употреба. Не е изключено топлината да промени свойствата на лекарствения продукт. Следователно, лекарственият продукт не трябва да се затопля или да се добавя към гореща храна.

Продуктите, съдържащи железен сулфат, трябва да се прилагат отделно от леводопа/карбидопа, с възможно най-дълъг интервал от време между приложенията (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тесногълна глаукома.
- Феохромоцитом.
- Едновременно приложение с неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО). Приемът на тези инхибитори трябва да се прекрати най-малко две седмици преди започване на терапията (вж. точка 4.5).
- Анамнестични данни за невролептичен малигнен синдром (НМС) и/или нетравматична рабдомиолиза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху ЦНС и психични разстройства

Сънливост и епизоди на внезапно заспиване

Леводопа се свързва със сънливост и епизоди на внезапно заспиване (вж. точка 4.7). Много рядко се съобщава за епизоди на внезапно заспиване, понякога без осъзнаване или предупредителни признаци, по време на ежедневни дейности. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да се посъветват да внимават, когато шофират или работят с машини по време на лечението (вж. точка 4.7). Пациентите, които са имали сънливост и/или епизод на внезапно заспиване, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини. Освен това, може да се помисли за намаляване на дозата или прекратяване на терапията.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

Спорадични случаи на симптомнен комплекс, наподобяващ НМС, са били съобщени във връзка с намаляване на дозата или отнемане на лекарствени продукти, съдържащи леводопа/карбидопа. НМС е животозастрашаващ синдром, характеризиращ се с висока температура или хипертермия, и може да се свърже с рабдомиолиза. Има съобщения за неврологични находки, включително мускулна скованост, неволни движения, променено съзнание, промени в психичния статус; други нарушения, като автономна дисфункция, тахикардия, тахипнея, изпотяване, хипер- или хипотония; лабораторни находки, като покачване на креатин фосфокиназата, левкоцитоза, миоглобинурия и повишен серумен миоглобин. Затова пациентите трябва да се наблюдават внимателно, когато дозата на леводопа/карбидопа се намалява внезапно или се прекратява, особено ако пациентът получава антипсихотици (вж. точка 4.2).

Психични разстройства

Пациентите може да са с нов или влошен психичен статус и поведенчески промени, които може да са тежки, включително психотичноподобно и суицидно поведение, по време на лечението с леводопа или след започване или увеличаване на дозата на леводопа. Това патологично мислене и поведение може да се състои от една или повече различни прояви, включително тревожност, депресия, параноидна идеация, делюзии, халюцинации, обърканост, психотичноподобно поведение, дезориентация, агресивно поведение, раздразнителност и делириум.

Пациентите с голямо психотично разстройство или анамнеза за психотично разстройство трябва да се лекуват внимателно с леводопа/карбидопа поради риск от обостряне на психозата. Освен това, определени лекарствени продукти, използвани за лечение на психоза, могат да обострят симптомите на болестта на Паркинсон и да намалят ефективността на леводопа/карбидопа. Едновременната употреба на антипсихотици трябва да се проследява внимателно за влошаване на двигателни симптоми на болестта на Паркинсон, особено когато се използват D2-рецепторни антагонисти (вж. точка 4.5).

Нарушения в контрола на импулсите

Пациентите трябва редовно да се проследяват за развитие на нарушения в контрола на импулсите. Пациентите и грижещите се за тях трябва да знаят, че поведенчески симптоми на нарушения в контрола на импулсите, включително патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене на пари или пазаруване, преяждане и компулсивно хранене, както и синдром на нарушена допаминава регулация, могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лечения, съдържащи леводопа. Ако се развият такива симптоми, препоръчва се преглед на лечението.

Дискинезии

Лекарствените продукти, съдържащи леводопа, причиняват дискинезии, които може да изискват коригиране на лечението. Карбидопа позволява до мозъка да достигне повече леводопа и да се образува повече допамин, като се увеличава рискът от определени нежелани реакции на ЦНС, включително дискинезия. Препоръчва се проследяване на пациентите за начало или развитие на дискинезия и съответно коригиране на дозите леводопа/карбидопа.

Ортостатична хипотония

Леводопа/карбидопа може да причини ортостатична хипотония. Леводопа/карбидопа трябва да се използва внимателно в случай на едновременна употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят ортостатична хипотония, напр. антихипертензивни лекарствени продукти.

Глаукома

Пациентите с хронична широкоъгълна глаукома трябва да се лекуват внимателно с леводопа/карбидопа, при условие че вътреочното налягане е добре контролирано и по време на терапията пациентът се проследява внимателно за промени във вътреочното налягане.

Меланом

Епидемиологичните проучвания показват, че пациентите с болестта на Паркинсон са с по-висок риск (2 до около 6 пъти по-висок) от развитие на меланом, отколкото общата популация. Не е ясно дали наблюдаваният увеличен риск се дължи на болестта на Паркинсон или на други фактори, като лекарствени продукти, използвани за лечение на болестта на Паркинсон.

Поради изтъкнатите по-горе причини, пациентите и предписващите лекари се съветват да наблюдават често и редовно за меланоми, когато използват леводопа/карбидопа, особено при пациенти с подозрителни, недиагностицирани кожни лезии или анамнеза за меланом. Препоръчват се периодични кожни прегледи от съответно квалифицирани специалисти (напр. дерматолози).

Лабораторни изследвания

При дългосрочно лечение с леводопа/карбидопа са наблюдавани понижени хемоглобин и хематокрит.

По време на продължителна терапия се препоръчва периодична оценка на чернодробната, хематопоетичната, сърдечносъдовата и бъбречната функция.

Препаратите, съдържащи леводопа/карбидопа могат да дадат фалшиво положителен резултат от теста за кетотела, ако се използва тест-лентичка за определяне на някаква кетонурия. Тази реакция не се променя при кипене на уринната проба. Може да се получат фалшиво отрицателни резултати при приложение на глюкозооксидазни методи за глюкозурия.

Специални популации

Леводопа/карбидопа трябва да се прилага внимателно при пациенти с исхемична болест на сърцето, тежко сърдечносъдово или белодробно заболяване, бронхиална астма, бъбречно, чернодробно или ендокринно заболяване, или анамнеза за пептична язвена болест (поради възможността за горен гастроинтестинален кръвоизлив) и анамнеза за конвулсии.

Трябва да се внимава при приложението на леводопа/карбидопа при пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда, които имат остатъчни предсърдни, нодални или камерни аритмии. При такива пациенти сърдечната функция трябва да се проследява с особено внимание през периода на първоначалното адаптиране на дозата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на моноаминооксидазата

Приемът на неселективни инхибитори на моноаминооксидазата трябва да се прекрати най-малко 2 седмици преди началото на лечението с лекарствения продукт, съдържащ леводопа/карбидопа, под формата на капсули с изменено освобождаване (вж. точка 4.3). Numient може да се взима едновременно с препоръчителната доза MAO инхибитор, селективен за MAO инхибитор тип Б, като селегилин и разагилин. Има признато взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ на леводопа с MAO инхибитори тип Б, което усилва ефектите на леводопа. Комбинацията може да бъде свързана с тежка ортостатична хипотония.

Може да се наложи дозата леводопа да се намали, когато се добави MAO инхибитор, селективен за тип Б. Пациентите трябва да се оставят на най-ниската доза, необходима за постигане на симптоматичен контрол и за свеждане до минимум на нежеланите реакции.

Допамин D2-рецепторни антагонисти, бензодиазепини и изониазид

Допамин D2-рецепторните антагонисти (напр. фенотиазини, бутирофенони, бисперидон), бензодиазепините и изониазид могат да намалят терапевтичните ефекти на леводопа. Пациентите, приемащи тези лекарствени продукти заедно с леводопа/карбидопа, трябва да се проследяват внимателно за загуба на терапевтичен отговор.

Трициклични антидепресанти

Има редки съобщения за нежелани реакции, включително хипертония и дискинезия, в резултат на едновременна употреба на трициклични антидепресанти и леводопа/карбидопа.

Антихипертензивни средства

Симптоматична ортостатична хипотония се появява, когато комбинации от леводопа и инхибитор на декарбоксилазата се добавят към лечението на пациенти, вече получаващи определени антихипертензивни средства. Може да се наложи коригиране на дозата на антихипертензивното(ите) лекарствени продукти по време на фазата на титриране на лечението с този лекарствен продукт с изменено освобождаване на леводопа/карбидопа.

Антихолинергици

Антихолинергичните лекарствени продукти могат да действат синергично с леводопа, за да се подобри тремора. Във всяка едновременна употреба може да причини влошаване на неволеви двигателни нарушения. Антихолинергичните лекарствени продукти могат да намалят ефекта на леводопа поради забавена абсорбция. Може да се наложи коригиране на дозата на леводопа.

Фенитоин и папаверин

Има редки съобщения, че полезните ефекти на леводопа при болестта на Паркинсон се нутрализират при употреба на фенитоин и папаверин. Пациентите, вземащи тези лекарствени продукти заедно с леводопа/карбидопа, трябва да се проследяват внимателно за загуба на терапевтичен отговор.

COMT-инхибитори

Ефектът от едновременното приложение на този продукт, съдържащ леводопа/карбидопа, под формата на капсули с изменено освобождаване и COMT-инхибитори, като ентакапон, не е проучен. Доказано е, че добавянето на ентакапон към леводопа/карбидопа увеличава бионаличността на леводопа с 30 %. Може да се наложи дозата на лекарствения продукт,

съдържащ леводопа/карбидопа, под формата на капсули с изменено освобождаване да се намали при едновременна употреба с COMT-инхибитори.

Железни соли

Трябва да се внимава при едновременно приложение на леводопа/карбидопа и железни соли или мултивитамины, съдържащи железни соли. Железните соли могат да образуват хелати с леводопа и карбидопа. Продуктите, съдържащи железен сулфат и леводопа/карбидопа, трябва да се прилагат поотделно, с възможно най-дълъг интервал от време между приложенията (вж. точка 4.2).

Взаимодействие с алкохол

In vivo, едновременното приложение на Numient с до 40 об. % алкохол не води до дозов дъмпинг на леводопа или карбидопа.

Взаимодействие с храна

При здрави възрастни, пероралното приложение на Numient след прием на богата на мазнини, високо калорична храна намалява C_{max} с 21 %, докато общата степен на абсорбция на леводопа (AUC_{inf}) е подобна (13 % увеличение) на наблюдаваната на гладно (вж. точка 5.2). Приложение с богата на мазнини, висококалорична храна забавя абсорбцията на леводопа с до 2 часа (вж. точка 4.2).

След приложение на съдържанието на твърдата капсула с изменено освобождаване, поръсено върху малко количество (напр. 2 супени лъжици) мека храна, като ябълков сос, кисело мляко или крем, скоростта и степента на абсорбция на леводопа са били подобни на наблюдаваните на гладно.

Леводопа се конкурира с определени аминокиселини за транспорт, затова богатите на протеини храни могат да попречат на абсорбцията на леводопа.

Ефект на леводопа и карбидопа върху метаболизма на други лекарствени продукти:

Не са изследвани инхибиращите или индуциращите ефекти на леводопа и карбидопа.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на леводопа/карбидопа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Numient не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако ползите за майката не надвишават вероятните рискове за плода.

Кърмене

Карбидопа се екскретира в млякото на плъховете, но не е известно дали карбидопа или неговите метаболити се екскретират в а кърмата. В проучване с една кърмеща майка с болестта на Паркинсон, е съобщена екскреция на леводопа в кърмата. Име недостатъчна информацията за ефектите на леводопа/карбидопа или техните метаболити върху новородените/малките деца. Кърменето трябва да се преустанови и жените не трябва да кърмят по време на лечението с Numient.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на леводопа или карбидопа върху фертилитета при хора. Ефектите на леводопа върху фертилитета са оценени в проучвания с мишки (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леводопа може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работата с машини. Определени нежелани реакции, като сънливост и замаяност, съобщавани при този лекарствен продукт, съдържащ леводопа/карбидопа, под формата на капсули с изменено освобождаване, могат да засегнат способността на някои пациенти за шофиране или работа с машини.

Пациентите, които се лекуват с този лекарствен продукт, съдържащ леводопа/карбидопа, под формата на капсули с изменено освобождаване и имат епизоди на сънливост и/или внезапно заспиване, трябва да се информират да се въздържат от шофиране и ангажиране с дейности, при които намалената бдителност може да изложи тях или други хора на риск от сериозно нараняване или смърт (напр. работа с машини), докато не отшумят тези повтарящи се епизоди или сънливост (вж. също точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при Numient са гадене, появило се при около 12 % от всички пациенти; замаяност, главоболие, и дискинезия, всяка от тях появило се при около 8 % от всички пациенти и безсъние, появило се при около 6 % от всички пациенти. В клиничните проучвания с Numient има съобщения за сериозни събития на гастроинтестинален кръвоизлив (нечести) и алергичен оток (нечести). При употреба на лекарствени продукти, съдържащи леводопа/карбидопа, може да се появи симптоматичен комплекс, наподобяващ невролептичен малигнен синдром, и рабдомиолиза, макар че не са идентифицирани такива случаи в клинични проучвания с Numient.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по долу по системо-органен клас (СОК) и честота (Таблица 3). Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяка категория в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3. Нежелани реакции

	Нежелани реакции, наблюдавани в клиничната разработка на Numient			
Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота ^{a)}
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Меланом (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кръвта и лимфната система			Анемия	Агранулоцитоза, тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на метаболизма и храненето		Загуба на тегло	Намален апетит, покачване на теглото	
Психични нарушения		Когнитивно увреждане, състояние на обърканост, халюцинации, депресия (вж. точка 4.5), тревожност, патологични сънища, безсъние	Психотичен епизод, нарушение в контрола на импулсите (вж. точка 4.4), раздразнителност	Опит за самоубийство (вж. точка 4.4), дезориентация, синдром на нарушена допаминава регулация, еуфория, повишено либидо
Нарушения на нервната система		Дистония, on-off феномен, дискинезия, сънливост, нарушена походка, замаяност, влошаване на болестта на Паркинсон, парестезия, главоболие, тремор	Конвулсии, внезапно заспиване (вж. точка 4.4), тризмус, синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром (вж. точки 4.3 и 4.4), атаксия
Нарушения на очите			Замъглено зрение, диплопия, мидриаза	Окулогирични кризи, активиране на латентен синдром на Хорнер, блефароспазм
Сърдечни нарушения		Нарушения на сърдечния ритъм ^{b)} (вж. точка 4.4)	Палпитации	
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония (вж. точка 4.4 и 4.9), хипертония (вж.	Синкоп, тромбофлебит	

	Нежелани реакции, наблюдавани в клиничната разработка на Numient			
Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота ^{a)}
		точка 4.5)		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея		Абнормно дишане, дрезгав глас
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка, запек, диария, сухота в устата, повръщане	Стомашно-чревен кръвоизлив, пептично-язвена болест (вж. точка 4.4), дисфагия, диспепсия, дисгеузия, глосодиния, флатуленция	Тъмна слюнка, бруксизъм, хълцане, сиалорей
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Горещи вълни, хиперхидроза, обрив (вж. точка 4.3)	Алергичен оток, пруритус (вж. точка 4.3)	Пурпура на Хенох-Шьонлайн, уртикария (вж. точка 4.3), косопад, екзантема, тъмна пот
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Задържане на урина	Тъмна урина, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Падане, периферен оток, несърдечна гръдна болка, астения, умора	Физическо неразположение	
Изследвания			Завишени АСАТ, АЛАТ и LDH, билирубин, кръвна захар, креатинин, пикочна киселина; понижени стойности на хемоглобин и хематокрит; кръв в урината	Завишени азот в урината, алкални фосфатази; положителен тест на Комб; левкоцити и бактерии в урината

- а) Нежелани реакции не са наблюдавани в клиничната разработка на Numient, но са докладвани при други лекарствени продукти, съдържащи леводопа/карбидопа.
- б) Комбиниран термин, който включва предсърдно мъждане, предсърдно трептене, атриовентрикуларен блок, бедрен блок, синдром на болния синусов възел, брадикардия и тахикардия

Описание на избрани нежелани реакции

Внезапно заспиване

Numient се свързва със сънливост и много рядко с прекомерна сънливост през деня и епизоди на внезапно заспиване.

Нарушения в контрола на импулсите

Патологична склонност към хазарт, повишено либидо, хиперсексуалност, компулсивно харчене на пари и пазаруване, преяждане и компулсивно хранене могат да се появят при пациенти, лекувани с допаминови агонисти и/или други допаминергични лечения, съдържащи леводопа (вж. точка 4.4).

Лабораторни стойности

Много рядко са докладвани случаи на фалшиво диагностицирана феохромоцитомата при пациенти на терапия с леводопа/карбидопа. Трябва да се внимава, когато се тълкуват нивата на катехоламините и техните метаболити в плазмата и урината при пациенти на терапия с леводопа/карбидопа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Острите симптоми на предозиране на леводопа/DDC инхибитор може да се очаква да възникнат от прекалена допаминергична стимулация. Дози от няколко грама може да доведат до нарушения на ЦНС с повишена вероятност за сърдечносъдово нарушение (напр. хипотония, синусова тахикардия) и по-тежки психични проблеми при по-високи дози. Предозирането на леводопа може да увеличи системните усложнения, вторични за прекомерната допаминергична стимулация.

Лечение

Овладеяването на острото предозиране с препарати, съдържащи леводопа/DDC инхибитор е същото като овладяването на острото предозиране с леводопа. Пиридоксин е неефективен за неутрализиране на действията на този комбиниран лекарствен продукт. Трябва да се назначи електрокардиографски мониторинг и пациентът да се наблюдава внимателно за развитие на аритмии; ако е необходимо, проведете подходяща антиаритмична терапия. По-нататъшното овладяване трябва да бъде или клинично показано, или както се препоръчва от националния център по отравяния, където има такъв.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонови лекарства, допаминергични средства, АТС код: N04BA02

Механизъм на действие

Леводопа е прекурсор на допамина и се дава като допамин-заместителна терапия при болестта на Паркинсон.

Карбидопа е инхибитор на периферната ароматна аминокиселина декарбоксилаза. Той предотвратява метаболизма на леводопа до допамин в периферното кръвообращение, като осигурява по-голяма част от дозата да достигне до мозъка, където допаминът проявява своите терапевтични ефекти. Може да се използва по-малка доза леводопа, когато се прилага едновременно с карбидопа, като се намалява честотата и тежестта на периферните нежелани реакции.

Фармакодинамични ефекти

Когато леводопа се прилага перорално, бързо се декарбоксилира до допамин в екстрацеребралните тъкани, така че само малка част от дадена доза се транспортира в непроменен вид до централната нервна система. По тази причина са необходими големи дози леводопа за адекватен терапевтичен ефект и те често може да са придружени от гадене и други нежелани реакции, някои от които се отдават на допамина, образуван в екстрацеребралните тъкани.

Карбидопа инхибира декарбоксилирането на периферната леводопа. Тя не преминава през кръвно-мозъчната бариера и не засяга метаболизма на леводопа в централната нервна система. Тъй като инхибиращото действие на декарбоксилазата е ограничено до екстрацеребралните тъкани, приложението на карбидопа с леводопа доставя повече леводопа до мозъка. Добавянето на карбидопа към леводопа намалява периферните ефекти (гадене, повръщане) поради декарбоксилицията на леводопа; въпреки това, карбидопа не намалява нежеланите реакции поради централните ефекти на леводопа.

Клинична ефикасност и безопасност

*Пациенти с болест на Паркинсон, нелекувани преди това с леводопа
APEX-PD*

Ефикасността на Numient при пациенти с болест на Паркинсон в ранна фаза е установена в рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано, с фиксирана доза, с паралелни групи, 30-седмично клинично изпитване при 381 пациенти, които са имали средна продължителност на заболяването 1 година и ограничена или никаква предходна експозиция на леводопа и допаминови агонисти. Пациентите са продължили на установен съпътстващ антипаркинсонов лекарствен продукт. Подходящите пациенти са били рандомизирани (1:1:1:1) на плацебо или една от трите фиксирани дози леводопа/карбидопа от 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg или 390 mg/97,50 mg, три пъти дневно. На пациентите не е било разрешено да получават допълнително леводопа или инхибитори на катехол-О-метил трансферазата (COMT). Пациентите, получаващи лекарствения продукт с изменено освобождаване на леводопа/карбидопа, са започнали лечението с 95 mg леводопа/23,75 mg карбидопа, три пъти дневно. Дозата е увеличена в Ден 4 и най-високата прицелна доза (390 mg леводопа/97,50 mg карбидопа три пъти дневно) е достигната до Ден 22.

Първичната крайна точка за ефикасност е била средната промяна от изходното ниво в резултата (скора) по Унифицираната скала за оценяване на болестта на Паркинсон (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), част II (дейности от ежедневието) плюс част III (резултат за

моторна активност) в седмица 30 или при преждевременно прекратяване. Всяко от трите лекарства с изменено освобождаване на леводопа/карбидопа е било статистически значимо по-ефикасно от плацебо при първичното измерване (Таблица 4).

Таблица 4: Средна промяна от изходно ниво в резултата (скора) по UPDRS, част II плюс част III, в седмица 30 (или при преждевременно прекратяване) при пациенти с болест на Паркинсон (APEX-PD), нелекувани преди това с леводопа

Лечение	Среден резултат (скор) по UPDRS (Част II и Част III) ^{а)}		
	Изходно ниво ^{б)}	Седмица 30 (или при преждевременно прекратяване)	Промяна от изходно ниво в седмица 30 (или при преждевременно прекратяване) ^{в)}
Плацебо	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg ^{г)}	36,1	24,4	-11,7 ^{д)}
Numient 245 mg ^{г)}	38,2	25,3	-12,9 ^{д)}
Numient 390 mg ^{г)}	36,3	21,4	-14,9 ^{д)}

а) При UPDRS, по-високите резултати (скорове) показват по-тежко увреждане

б) Всички стойности въз основа на 361 пациенти от Intent to Treat популацията, които имат валидни стойности за край на лечението

в) Отрицателните числа показват подобрение в сравнение с изходната стойност

г) Три пъти дневно

д) Р-стойността е по-малка от 0,05 спрямо плацебо

Пациенти с болестта на Паркинсон в напреднала фаза

Ефикасността и безопасността на Numient при пациенти с болестта на Паркинсон в напреднала фаза са оценявани в 2 двойнослепи, активно контролирани проучвания: паралелното проучване ADVANCE-PD (проучване IPX066-B09-02; 22 седмици) и кръстосаното проучване ASCEND-PD (проучване IPX066-B09-06 част 1; 11 седмици).

И в двете проучвания основният показател е бил процентът на „off” времето през будните часове. Главните вторични показатели включвали „off” времето, „on” времето без обезпокоителна дискинезия и скор по UPDRS части II + III. В проучването ADVANCE-PD Общото клинично впечатление за промяна също е било оценявано.

ADVANCE-PD

ADVANCE-PD е било 22-седмично проучване, състоящо се от 3-седмично коригиране на дозата на лечение преди проучването с леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване преди 6-седмичното преминаване на Numient. След това пациентите били рандомизирани в двойнослеп 13-седмичен период на лечение по проучването или на леводопа/карбидопа с оптимизирано незабавно освобождаване, или на Numient. Общо 471 включени пациенти са били оставени на стабилна схема от най-малко 400 mg леводопа дневно, преди да влязат в изпитването. Приемът на съпътстващи антипаркинсонови лекарствени продукти е бил запазен непроменен. На пациентите не е било разрешено да получават допълнително леводопа/карбидопа или инхибитор на катехол-О-метил трансферазата (COMT) по време на изпитването. Общо 393 пациенти (на средна възраст 63,2 години; 65 % пациенти мъже) са били рандомизирани.

ASCEND-PD

Проучването ASCEND-PD е било рандомизирано, двойно-сляпо, с 2 лечения, кръстосано проучване с 2 периода, в което са включени 110 пациенти на стабилна схема с леводопа/карбидопа/ентакапон (LCE), съдържаща най-малко 400 mg леводопа дневно. Минималната честота на дозиране е била четири пъти дневно за поне 4 седмици при влизане в изпитването. Съпътстващите анти-Паркинсонови лекарствени продукти са запазени стабилни по време на проучването. Лечението с LCE е преминало на Numient за период от 6 седмици. След това преминаване на друга доза, 91 пациенти по проучването (на средна възраст 64,1 години; 75 % пациенти мъже) са били рандомизирани да получават Numient, последван от LCE

преди проучването или обратното. Всички данни за ефикасност са базирани на 84 пациенти, които са завършили това проучване, с изключение на данните от пациентския дневник, които са базирани на 83-ма. Всеки двойно-сляп период е продължил 2 седмици. Между тези периоди всички пациенти са получавали открито лечение с Numient за 1 седмица.

Най-често записваните съпътстващи лекарствени продукти за болестта на Паркинсон при рандомизираните пациенти са били допаминови агонисти (64 %) и МАО инхибитори (37 %).

Резултати

Основните резултати от проучването са обобщени в Таблица 5.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 5: Основни резултати от проучвания на болестта на Паркинсон в напреднал стадий

Проучване	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (кръстосано)	
Брой пациенти				
Брой включени	471		110	
Брой преминали на друго лечение	450		110	
Брой рандомизирани	393		91	
Брой завършили	368		84	
Характеристики на рандомизираните пациенти				
Възраст [г. (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Продължителност PD [години (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Резултати				
Групи по проучването	Numient	НО Л-допа †	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Доза (mg), средно (обхват)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 495 (735; 4 900)	600 (400; 1 600)
Процент „off” време*				
Изходно, средно	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Крайна точка, средно	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Разлика (95 % CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-value	< 0,0001		< 0,0001	
„Off” време (часове)*				
Изходно, средно	6,1	5,9	5,9	
Промяна на крайната точка	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Разлика (95 % CI)	-1,0 (-2,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-стойност	0,0001		< 0,0001	
„On” време без обезпокоителна дискинезия (часове)*				
Изходно, средно	10,0	10,1	9,8	
Промяна на крайната точка	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Разлика (95 % CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-стойност	0,0002		< 0,0001	
UPDRS_{II-III} резултат				
Изходно, средно	32,3	32,4	32,0	
Промяна на показател	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Разлика (95 % CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-стойност	< 0,0001		0,0233	
Анализ на отговорните				
≥ 1 час подобрение при „off” време (95 % CI)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
p-стойност	< 0,0001		0,0094	
CGI-C много подобрени (95 % CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-стойност	< 0,0001		N/A	

Съкращения: CGI-C: Клинично общо впечатление за промяна от изходно ниво; CI – доверителен интервал; НО: незабавно освобождаване; LCE: леводопа/карбидопа/ентакапон; Л-допа†: леводопа/карбидопа; LS: най-малките квадрати; PD: болест на Паркинсон; SD: стандартно отклонение; N/A: неналично; ч.: часове; г.: години.

*В проучването ADVANCE-PD е бил използван моделът на анализ на ковариатите (ANCOVA) за край на проучването, с лечението и центровете като главни ефекти и срока на взаимодействие за лечение по център и изходно ниво като ковариата.

Данните в проучването ASCEND-PD са били анализирани чрез дисперсионен анализ на стандартния смесен модел. Лечението, последователността и периодът са били включени като фиксирани ефекти, интра- и интер-пациентските фактори са били включени като случайни ефекти. Няма данни за ефекти на периода, последователността/прехвърлените ефекти в проучването ASCEND-PD (всички p-стойности >0,10).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Numient във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на идиопатична болест на Паркинсон (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

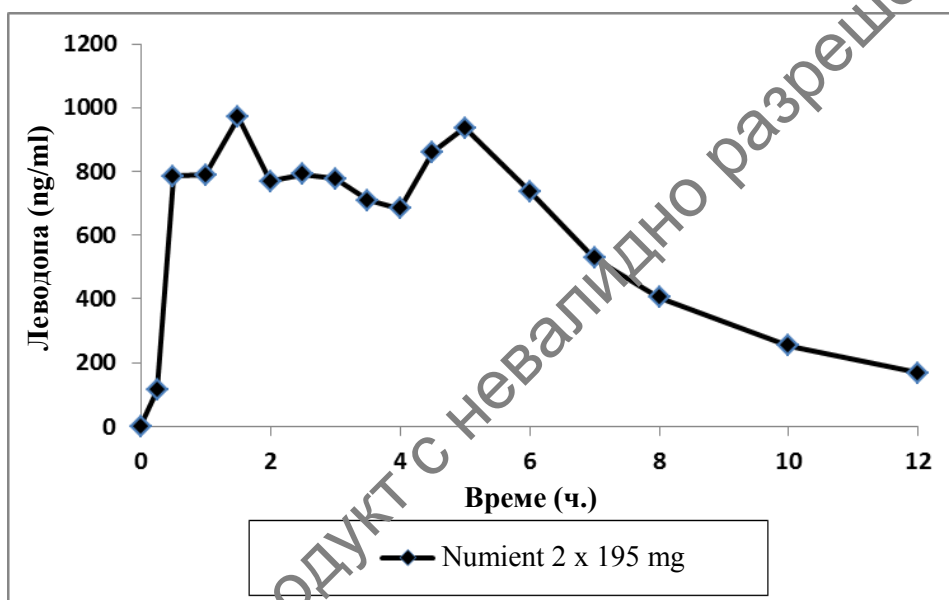
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Леводопа

Фармакокинетиката на Numient е оценена чрез единични дози при здрави участници, последвани от многократни дози при пациенти с болестта на Паркинсон. Фармакокинетиката на единичната доза при здрави възрастни след перорално приложение на 2 капсули Numient 195 mg леводопа/48,75 mg карбидопа е представена на Фигура 1.

Фигура 1: Профили „концентрация-време“ на средните плазмените концентрации на леводопа при 22 възрастни след единична перорална доза от 2 капсули Numient 195 mg леводопа/48,75 mg карбидопа



Бионаличността на леводопа от Numient при пациентите е била около 70 %, отнесена към леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване. При сравними дози Numient води до пикова концентрация (C_{max}) на леводопа, която е 30 % от тази на леводопа/карбидопа с незабавно освобождаване. След първоначален пик след около един час, плазмените концентрации се запазват за около 4 до 5 часа преди да спаднат. Пикови плазмени концентрации се достигат за около 4,5 часа. Фармакокинетиката при многократно прилагане при пациенти с болестта на Паркинсон е сравнима с фармакокинетиката при единична доза, т. е. има минимално натрупване на леводопа от лекарствения продукт с изменено освобождаване на леводопа/карбидопа.

След многократно прилагане при пациенти, леводопа/карбидопа с изменено освобождаване е била с намалени флукуации на плазмените концентрации на леводопа с индекс на флукуация между пиковите и най-ниските концентрации 1,5, с минимално натрупване на леводопа.

Карбидопа

След пероралното прилагане на лекарствения продукт с изменено освобождаване на леводопа/карбидопа максимална концентрация настъпва след около 3,5 часа. Бионаличността на карбидопа от този продукт, в сравнение със съдържащите леводопа и карбидопа таблетки с незабавно освобождаване, е около 50 %.

Ефекти на храната

При здрави възрастни, пероралното приложение на лекарствения продукт с изменено освобождаване на леводопа/карбидопа, след прием на богата на мазнини, високо калорична храна, намалява $C_{\max}$ на леводопа с 21 %. Степента на абсорбция на леводопа (AUC_{inf}) е подобна (13 % увеличение) на наблюдаваната на гладно. Приложението с богата на мазнини, високо калорична храна забавя абсорбцията на леводопа с до 2 часа.

След приложение на съдържанието на твърдата капсула с изменено освобождаване, поръсено върху малко количество мека храна, като ябълков сос, скоростта и степента на абсорбция на леводопа са подобни на наблюдаваните на гладно.

Леводопа се конкурира с определени аминокиселини за транспорт, затова богатите на протеини храни могат да попречат на абсорбцията на леводопа.

Разпределение

Леводопа

Само в малка степен леводопа се свързва с плазмения протеин (10-30 %). Леводопа преминава през кръвно-мозъчната бариера чрез активни транспортери за дълги неутрални аминокиселини.

Карбидопа

Карбидопа се свързва около 36 % с плазмените протеини. В клинично приложими дози карбидопа не преминава през кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

Леводопа

Леводопа се метаболизира екстензивно до различни метаболити. Двете основни метаболитни пътеки са декарбоксилация чрез допа декарбоксилазата (DDC) и О-метиране чрез катехол-О-метилтрансфераза (COMT). Непроменената леводопа е по-малко от 10 % от общата уринна екскреция. Елиминационният полуживот на леводопа, активната съставка на антипаркинсоновата активност, в терминалната фаза е приблизително 2 часа в присъствието на карбидопа.

Карбидопа

Карбидопа се метаболизира до два основни метаболита:

α -метил-3-метокси-4-хидроксифенилпропионова киселина и

α -метил-3, 4-дихидрокси-фенилпропионова киселина. Тези два метаболита основно се елиминират в урината в непроменен вид или като глюкуронид. Непроменената карбидопа е по-малко от 30 % от общата уринна екскреция. Елиминационният полуживотът на карбидопа в терминалната фаза е приблизително 2 часа.

Линейност на дозата

Numient показва пропорционална на дозата фармакокинетика, както за карбидопа, така за леводопа, над диапазона на количество на леводопа на доза от 95 mg до 245 mg.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречната екскреция на интактната леводопа възлиза само на около 10 % от клирънса. Така нарушената бъбречна функция може потенциално да има малък ефект върху експозицията на леводопа. Леводопа/карбидопа с изменено освобождаване трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Няма проучвания за фармакокинетиката на леводопа и карбидопа при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Леводопа/карбидопа с изменено освобождаване трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Няма проучвания за фармакокинетиката на леводопа и карбидопа, прилагани като Numient при деца.

Хора в старческа възраст

Във фармакокинетични проучвания, проведени при пациенти след единична доза Numient, системната експозиция на леводопа като цяло се увеличава с увеличаването на възрастта, с AUC стойности средно около 15 % по-високи при хора в старческа възраст (≥ 65 години) отколкото при по-млади пациенти (< 65 години).

Пол

Леводопа

След единична доза Numient при пациенти с болестта на Паркинсон плазмената AUC и C_{max} на леводопа са били по-високи при жените, отколкото при мъжете (средно 37 % за AUC и 35 % за C_{max}). Тези разлики се обясняват главно с по-ниското телесно тегло на жените.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Както леводопа, така и комбинациите от карбидопа и леводопа са причинили висцерални и скелетни малформации при зайци.

Не са наблюдавани ефекти върху мъжките или женските репродуктивни органи в проучвания за токсичност при многократно прилагане на леводопа, самостоятелно или в комбинация с карбидопа, при мишки, плъхове или маймуни. Въпреки това, оказва се, че леводопа слабо повлиява поведението при чифтосване при мъжките плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Манитол
Винена киселина
Етилцелулоза
Хипромелоза
Натриев нишестен гликолат
Натриев лаурилсулфат
Повидон
Талк
Метакрилова киселина - метилметакрилат съполимери (1:1)
Метакрилова киселина - метилметакрилат съполимери (1:2)
Триетилов цитрат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Индиго кармин (E132), лак
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Масило

SB-6018 синьо мастило
Шеллак (E904)
Пропиленгликол
Индиго кармин (E132), лак

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

90 дни след първоначалното отваряне

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

За условията на съхранение след първоначалното отваряне на лекарствения продукт вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачна, бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка на винт. В бутилката има сушител.

Една бутилка съдържа 25, 100 или 240 твърди капсули с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amneal Pharma Europe Ltd
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Numient 95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване

EU/1/15/1044/001 (25 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/002 (100 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/003 (240 капсули с изменено освобождаване, твърди)

Numient 145 mg/36,25mg капсули с изменено освобождаване, твърди

EU/1/15/1044/004 (25 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/005 (100 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/006 (240 капсули с изменено освобождаване, твърди)

Numient 195 mg/48,75 mg капсули с изменено освобождаване, твърди

EU/1/15/1044/007 (25 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/008 (100 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/009 (240 капсули с изменено освобождаване, твърди)

Numient 245 mg/61,25 mg капсули с изменено освобождаване, твърди

EU/1/15/1044/010 (25 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/011 (100 капсули с изменено освобождаване, твърди)

EU/1/15/1044/012 (240 капсули с изменено освобождаване, твърди)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 19 ноември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
Обединено кралство

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ/КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Numient 95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 145 mg/36,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 195 mg/48,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 245 mg/61,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
леводопа/карбидопа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 95 mg леводопа и 23,75 mg карбидопа (като монохидрат).
Всяка капсула съдържа 145 mg леводопа и 36,25 mg карбидопа (като монохидрат).
Всяка капсула съдържа 195 mg леводопа и 48,75 mg карбидопа (като монохидрат).
Всяка капсула съдържа 245 mg леводопа и 61,25 mg карбидопа (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

25 твърди капсули с изменено освобождаване
100 твърди капсули с изменено освобождаване
240 твърди капсули с изменено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИДАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Поглъщайте капсулата цяла, не я дъвчете.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.
Отворена на:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amneal Pharma Europe Ltd
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Numient 95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
EU/1/15/1044/001 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/002 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/003 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

Numient 145 mg/36,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
EU/1/15/1044/004 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/005 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/006 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

Numient 195 mg/48,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване, твърди
EU/1/15/1044/007 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/008 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/009 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

Numient 245 mg/61,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване,
EU/1/15/1044/010 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/011 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/012 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА/HDPE

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Numient 95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 145 mg/36,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 195 mg/48,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Numient 245 mg/61,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
леводопа/карбидопа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 95 mg леводопа и 23,75 mg карбидопа (като монохидрат)
Всяка капсула съдържа 145 mg леводопа и 36,25 mg карбидопа (като монохидрат)
Всяка капсула съдържа 195 mg леводопа и 48,75 mg карбидопа (като монохидрат)
Всяка капсула съдържа 245 mg леводопа и 61,25 mg карбидопа (като монохидрат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

25 твърди капсули с изменено освобождаване
100 твърди капсули с изменено освобождаване
240 твърди капсули с изменено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Поглъщайте капсулата цяла, не я дъвчете.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

Отворена на:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лого на Amneal Pharma

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Numient 95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
EU/1/15/1044/001 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/002 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/003 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

Numient 145 mg/36,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
EU/1/15/1044/004 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/005 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/006 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

Numient 195 mg/48,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване
EU/1/15/1044/007 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/008 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/009 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

Numient 245 mg/61,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
EU/1/15/1044/010 (25 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/011 (100 твърди капсули с изменено освобождаване)
EU/1/15/1044/012 (240 твърди капсули с изменено освобождаване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Numient 95 mg/23,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Numient 145 mg/36,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Numient 195 mg/48,75 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Numient 245 mg/61,25 mg твърди капсули с изменено освобождаване
леводопа/карбидопа (Levodopa/Carbidopa)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
 - Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
 - Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Numient и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Numient
3. Как да приемате Numient
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Numient
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Numient и за какво се използва

Numient съдържа две различни лекарства, наречени леводопа и карбидопа, в една твърда капсула.

- В мозъка Ви леводопа се превръща във вещество, наречено допамин. Допаминът помага за подобряване симптомите на Вашата болест на Паркинсон.
- Карбидопа принадлежи към група лекарства, наречени “инхибитори на ароматната аминокиселина декарбоксилаза”. Тя помага на леводопа да работи по-ефективно, като забавя скоростта, с която леводопа се разпада в организма Ви.

Numient се използва за подобряване симптомите на болестта на Паркинсон при възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Numient

Не приемайте Numient:

- ако сте алергични към леводопа или карбидопа, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате теснобъгълна глаукома (нарушение на окото);
- ако имате феохромоцитом (рядък тумор на надбъбречната жлеза);
- ако взимате определени лекарства за лечение на депресия [неселективни инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори)]. Трябва да спрете употребата на тези лекарства най-малко две седмици преди да започнете Numient (вижте също „Други лекарства и Numient”);
- ако някога сте имали невролептичен малигнен синдром (НМС - рядка тежка реакция към лекарствата, използвани за лечение на психични разстройства);
- ако някога сте имали нетравматична рабдомиолиза (рядко мускулно нарушение).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Numient, ако имате, някога сте имали или развиете:

- пристъпи на внезапно заспиване или понякога усещане за силна сънливост
- някаква форма на тежко психично разстройство, като психоза
- депресивни състояния, мисли за самоубийство или забележите необичайни промени в поведението Ви
- тремор, раздразнение, объркване, висока температура, ускорен пулс или големи колебания в кръвното Ви налягане, или забележите, че мускулите Ви са много твърди или силно потрепват. Ако някое от тези се случи, **обадете се на Вашия лекар незабавно.**
- състояние на окото, наречено широкобъгълна глаукома, защото може да се налага дозата Ви да се коригира и да се наблюдава налягането в очите Ви
- меланом или подозрителни кожни лезии
- сърдечен пристъп, проблеми със сърдечния ритъм, проблеми с кръвообръщението или дишането
- бъбречни или чернодробни проблеми
- язва в червата (наречена “язва на дванадесетопръстника” или “пептична язва”)
- ендокринно (хормонално) заболяване
- бронхиална астма
- obsесивно(и) поведение(я)
- конвулсии
- ниско кръвно налягане или усещане за замаяност при изправяне
- нови или увеличени ненормални движения на тялото (дискинезии)

Ако не сте сигурни, че някое от горните състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Numient.

Ако трябва да бъдете подложени на хирургическа операция, моля, кажете на Вашия лекар, че използвате Numient.

Нарушения на контрола на импулсите

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви забележите, че развивате подтици или желаниа да се държите по начини, които са необичайни за Вас или не можете да устоите на импулс, стимул или изкушение да извършвате определени дейности, които могат да навредят на Вас или на другите. Тези поведения се наричат нарушения в контрола на импулса и може да включват пристрастяване към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, ненормално силно полово влечение или сексуални мисли или чувства. Може да се наложи Вашият лекар да преразгледа лечението Ви.

Изследвания

Може да се наложи да изследвате Вашите сърце, черен дроб, бъбреци и функции на кръвните клетки по време на дългосрочното лечение с лекарства, съдържащи леводопа/карбидопа. Ако се наложи да направите изследвания на Вашата кръв или урина, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, че взимате Numient, защото лекарството може да повлияе на резултатите от някои изследвания.

Деца и юноши

Използването на Numient не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години. Безопасността и ефикасността на Numient при деца на възраст под 18 години не е установена.

Други лекарства и Numient

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се налага, защото някои други лекарства могат да повлияят начина, по който действа Numient.

Не приемайте Numient, ако през последните 14 дни сте взимали лекарство, наречено „неселективен инхибитор на моноаминооксидазата“ (МАО-инхибитор) за лечение на депресия. Тези лекарства включват изокарбоксазид и фенелзин. Ако това се отнася за Вас, не приемайте Numient и попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет.

И по-конкретно, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате следните лекарства:

- Други лекарства за болестта на Паркинсон, като „антихолинергици“ (напр. орфенадрин и трихексифенидил), „селективни МАО-В инхибитори“ (напр. селегилин и разагилин) и „инхибитор на катехол-О-метил трансферазата (СОМТ-инхибитор)“ (напр. ентакапон)
- Железен сулфат (използван за лечение на анемия, причинена от ниски нива желязо в кръвта). Леводопа/карбидопа може да затрудни организма Ви при усвояването на желязото. Затова не приемайте едновременно Numient и желязосъдържащи добавки или мултивитамины, съдържащи желязо. След като приемете едното от тях, изчакайте най-малко 2 до 3 часа, преди да приемете другото
- Фенотиазини, като хлорпромазин, промазин и прохлороперазин (използвани за лечение на психични заболявания)
- Бензодиазепини, като алпразолам, диазепам и лоразепам, използвани за лечение на тревожност
- Трициклични антидепресанти (ТЦА, използвани за лечение на депресия)
- Папаверин (използван за подобрене на движението на кръвта в организма)
- Лечение на високо кръвно налягане (хипертония)
- Фенитоин, който се използва за лечение на гърчове (конвулсии)
- Изониазид, който се използва за лечение на туберкулоза
- Допаминови антагонисти, използвани за лечение на психични разстройства, гадене и повръщане

Прием на Numient с храна и напитки

Богата на мазнини, високо калорична храна забавя абсорбцията на леводопа с два часа. Ако диетата Ви съдържа твърде много протеини (месо, яйца, мляко, сирене), Numient може да не действа толкова добре, колкото би трябвало. Избягвайте да взимате капсулите по същото време, когато консумирате храна, богата на мазнини или протеини.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на Numient.

Numient не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Но Вашият лекар може да реши да Ви даде Numient, ако очакваните ползи от лечението превишават вероятните рискове за нероденото дете.

По време на лечението с Numient жените не трябва да кърмят.

Шофиране и работа с машини

Numient може да причини сомнолентност (прекалена сънливост) и епизоди на внезапно заспиване. Затова трябва да се въздържате от шофиране или ангажиране с дейности, при които нарушената бдителност може да изложи Вас или други хора на риск от сериозно увреждане или смърт (напр. работа с машини), докато тези повтарящи се епизоди и сънливост не отшумят.

3. Как да приемате Numient

- Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули Numient да взимате всеки ден.
- Ако никога по-рано не сте приемали леводопа, обичайната начална доза Numient е една капсула 95 mg три пъти дневно в продължение на три дни. В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може да увеличи дозата Ви на четвъртия ден.
- Ако вече сте взимали леводопа, Вашият лекар ще определи подходящата начална дозова схема въз основа на настоящата Ви доза леводопа.
- Numient трябва да се приема приблизително на всеки 6 часа, но не повече от 5 пъти на ден
- Приемайте това лекарство през устата с чаша вода. **Трябва да** поглъщате капсулите си цели. **Не** чупете, не раздробявайте и не дъвчете капсулите.
- Но ако Ви е трудно да погълнете капсула, това лекарство може да се приеме, като капсулата се отвори внимателно и цялото съдържание се поръси върху малко количество (напр. 2 супени лъжици) мека храна, като ябълков сос, кисело мляко или крем. Не загрявайте сместа лекарство/храна и не посипвайте съдържанието на капсулата върху гореща храна. Погълнете цялата смес от лекарството и храната веднага, без да дъвчете, и не я съхранявайте за бъдеща употреба.
- Приемайте капсулите през равни интервали от време, според указанията на Вашия лекар. Не променяйте часовете, в които приемате капсулите или никакви други лекарства за болестта на Паркинсон, без първо да се консултирате с Вашия лекар. Не трябва да приемате капсулите Numient през интервали, по-малки от 4 часа.
- Numient може да се взима със или без храна. Избягвайте да приемате капсулите с храна, богата на мазнини или протеини, защото тя ще удължи времето, необходимо на лекарството да подейства.
- Разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт, ако смятате, че ефектът от Numient е твърде силен или твърде слаб, или ако имате никакви нежелани реакции.
- В зависимост от това как се повлиявате от лечението, Вашият лекар може или да увеличи, или да намали дозата Ви и да коригира честотата на приемите.

Ако сте приели повече от необходимата доза Numient

Ако сте приели повече от необходимата доза Numient, (или някой случайно е погълнал Numient), незабавно разговаряйте с Вашия лекар или фармацевт. В случай на предозиране, може да се почувствате объркан(а) или раздразнен(а) и пулсът Ви може да се забави или ускори.

Ако сте пропуснали да приемете доза Numient

Вземете я възможно най-скоро, след като се сетите, освен ако не наближава времето за следващата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете останалите дози в правилните часове.

Ако сте спрели приема на Numient

Не спирайте приема и не променяйте Вашата доза Numient, без преди това да разговаряте с Вашия лекар, дори и да се чувствате по-добре.

Не спирайте приема на Numient изведнъж

Това може да причини мускулни проблеми, висока температура и умствени промени.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако имате някой от следните симптоми по време на лечението Ви с Numient, **свържете се незабавно с Вашия лекар:**

- Кървене в стомаха или червата, което може да се види като кръв в изпражненията или тъмни изпражнения
- Алергична реакция, признаците за която може да включват уртикария (копривна треска), сърбеж, обрив, оток на лицето, устните, езика или гърлото. Това може да причини затруднения в дишането или преглъщането.
- Мускулите Ви са много сковани или потрепват силно, имате тремор, раздразнение, объркване, висока температура, ускорен пулс или големи колебания в кръвното Ви налягане. Това може да са симптоми на невролептичен малигнен синдром (НМС - рядка, тежка реакция към лекарства, използвани за лечение на нарушения на централната нервна система) или рабдомиолиза (рядко тежко мускулно нарушение).

Други възможни нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- Повдигане (гадене)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- Намаляване на теглото
- Виждане или чуване на неща, които не са реални, депресия, тревожност, сомнолентност (прекалена сънливост), трудно заспиване и/или трудност да останете заспали, ярки сънища, объркване, нарушена памет и мисловни умения
- Изкривени и повтарящи се движения или ненормална стойка, причинени от неволеви мускулни контракции (дистония), ненормални неволеви движения (дискинезия),

явлението “on-off” (времето, когато лекарството Ви действа, а после спира действието си за контрол на симптомите Ви), влошаване на болестта на Паркинсон, ненормална походка, замаяност, прекалена сънливост, изтръпване или мравучкане в ръцете и/или краката Ви, тремор, главоболие

- Неравномерен сърдечен ритъм
- Високо кръвно налягане, ненормално ниско кръвно налягане, когато ставате
- Задух
- Коремна болка, запек, диария, сухота в устата, повръщане
- Горещи вълни, прекомерно изпотяване, обрив
- Мускулни спазми
- Припадъци
- Оток на ръцете и/или краката
- Гръдна болка, която не се дължи на сърдечно заболяване
- Загуба на сила, умора

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека)

- пеланом (вид кожен рак)
- анемия (нисък брой червени кръвни клетки)
- Намален апетит, увеличено телло
- Психотичен епизод, раздразнение
- Нарушение в контрола на импулсите (вж. по-долу)
- Епизоди на внезапно заспиване, синдром на неспокойните крака (неприятни усещания в краката с порив да ги мърдате), затруднено отваряне на устата, конвулсии
- Двойно виждане, разширени зеници, замъглено зрение
- Силно сърцебиене
- Припадане, кръвен съсирек или възпаление в кръвоносен съд
- Кървене в стомаха или червата, пептично-язвена болест, трудно преглъщане, лошо храносмилане, необичаен вкус в устата, изгарящо усещане в езика, много газове (метеоризъм)
- Алергична реакция, която може да включва уртикария (копривна треска), сърбеж, обрив, оток на лицето, устните, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане, сърбеж.
- неспособност за уриниране
- Общо усещане за заболяване (физическо неразположение)
- Повишени нива на захар, пикочна киселина и/или чернодробни ензими в кръвта
- Аномалии в изследванията на бъбреците и/или кръв в урината

Може да имате и следните нежелани реакции

- Невъзможност да устоите на импулса да извършите действие, което може да е вредно, което може да включва:
 - Изключително силен импулс за хазарт, въпреки сериозните лични и семейни последици
 - Променен или повишен сексуален интерес и поведение на значителен интерес към себе си или към другите, например повишено сексуално желание
 - Неконтролируемо прекалено пазаруване или харчене на пари
 - Прееждане (ядене на големи количества храна за кратко време) или компулсивно хранене (ядене на повече храна от необходимото за задоволяване на глада)

Кажете на Вашия лекар, ако проявите някое от тези поведения; той ще обсъди начините за овладяване или намаляване на симптомите.

Съобщавани са и следните нежелани реакции, но вероятността да се появят е неизвестна:

- Нисък брой кръвни клетки (левкоцити, тромбоцити)
- Злоупотреба с някои лекарства, използвани за лечение на болестта на Паркинсон
- Опити за самоубийство, чувство на дезориентация, увеличено сексуално желание
- Тежки продължителни ненормални движения на очите, синдром на Хорнер (увиснал клепач, малка зеница и намалено изпотяване от едната страна на лицето), потрепване на клепача

- Ненормално дишане
- Прекомерно слюноотделяне или тъмна слюнка, скърцане със зъби, хълцане
- Косопад, обрив (тежък обрив, наречен пурпура на Хенох-Шьонлайн), тъмна пот

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Numient

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 30 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху бутилката след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец. След отваряне на бутилката използвайте в рамките на 90 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Numient

- Активните вещества на Numient са леводопа и карбидопа
 - Всяка твърда капсула с изменено освобождаване 95 mg/23,75 mg съдържа 95 mg леводопа и 23,75 mg карбидопа (като монохидрат)
 - Всяка твърда капсула с изменено освобождаване 145 mg/36,25 mg съдържа 145 mg леводопа и 36,25 mg карбидопа (като монохидрат)
 - Всяка твърда капсула с изменено освобождаване 195 mg/48,75 mg съдържа 195 mg леводопа и 48,75 mg карбидопа (като монохидрат)
 - Всяка твърда капсула с изменено освобождаване 245 mg/61,25 mg съдържа 245 mg леводопа и 61,25 mg карбидопа (като монохидрат)
- Другите съставки са микрокристална целулоза, манитол, винена киселина, етилцелулоза, хипромелоза, натриев нишестен гликолат, натриев лаурилсулфат, повидон, талк, метакрилова киселина - метилметакрилат съполимери (1:1), метакрилова киселина - метилметакрилат съполимери (1:2), триетилов цитрат, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат
- Съставките на твърдата капсула са индиго кармин (E132) лак, жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171) и желатин
- Съставките на мастилото са SB-6018 синьо мастило, шеллак (E904), пропиленгликол и индиго кармин (E132) лак

Как изглежда Numient и какво съдържа опаковката

Numient е твърда капсула с изменено освобождаване

95 mg/23,75 mg капсула с изменено освобождаване

твърда с бяло тяло и синьо капаче 18×6 mm, с отпечатани със синьо мастило надпис „IPX066” и „95”.

145 mg/36,25 mg капсула с изменено освобождаване

твърда със светло синьо тяло и синьо капаче 19×7 mm, с отпечатани със синьо мастило надпис „IPX066” и „145”.

195 mg/48,75 mg капсула с изменено освобождаване

твърда с жълто тяло и синьо капаче 24×8 mm, с отпечатани със синьо мастило надпис „IPX066” и „195”.

245 mg/61,25 mg капсула с изменено освобождаване

твърда със синьо тяло и синьо капаче 23×9 mm, с отпечатани със синьо мастило надпис „IPX066” и „245”.

Капсулите Numient се доставят в пластмасови бутилки със сушител и пластмасова капачка. Предлагат се бутилки с 25, 100 или 240 твърди капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Amneal Pharma Europe Ltd
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Ирландия

Производител:

Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
Обединено кралство
44(0) 1234 227816

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.