

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Numient 95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder 95 mg levodopa og 23,75 mg carbidopa (som monohydrat)

145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder 145 mg levodopa og 36,25 mg carbidopa (som monohydrat)

195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder 195 mg levodopa og 48,75 mg carbidopa (som monohydrat)

245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hver kapsel indeholder 245 mg levodopa og 61,25 mg carbidopa (som monohydrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler med modificeret udløsning

95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Hvid krop og en blå hætte på 18×6 mm påtrykt "IPX066" og "95" med blå blæk.

145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Lyseblå krop og en blå hætte på 18×7 mm påtrykt "IPX066" og "145" med blå blæk.

195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Gul krop og en blå hætte på 24×8 mm påtrykt "IPX066" og "195" med blå blæk.

245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Blå krop og en blå hætte på 23×9 mm påtrykt "IPX066" og "245" med blå blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af voksne patienter med Parkinsons sygdom.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Det anbefales at dosere Numient oralt, cirka hver 6. time. Det anbefales ikke at dosere dette lægemiddel mere end 5 gange om dagen.

Hver kapselstyrke kan anvendes alene eller i kombination med andre kapselstyrker efter behov. Brug dette lægemiddel med andre lægemidler indeholdende levodopa, som ikke er blevet undersøgt.

Dosisanbefalinger skal følges ved iværksættelse af behandling og tilpasses klinisk respons.

Startdosis og -titrering hos levodopa-naive patienter

Startdosis er én kapsel indeholdende 95 mg levodopa og 23,75 mg carbidopa tre gange dagligt i de første tre dage. Dette kan øges til en dosis på én kapsel med modificeret udløsning, hård, indeholdende 145 mg levodopa og 36,25 mg carbidopa tre gange dagligt fra den fjerde behandlingsdag.

Yderligere forøgelse skal overvejes individuelt på grundlag af klinisk respons. Dosen skal bestemmes ved omhyggelig titrering. Patienter skal holdes på den laveste dosis, der kræves for at opnå symptomatisk kontrol og for at minimere bivirkninger såsom dyskinesier og kvalme.

Der er begrænset erfaring med en samlet daglig dosis på mere end 1.170 mg levodopa, når det administreres hos levodopa-naive patienter.

Konvertering af patienter fra andre levodopa/dopa-decarboxylase (DDC)-hæmmere (carbidopa eller benserazid) med øjeblikkelig udløsning til Numient

På grund af Numients farmakokinetiske karakteristika kan Numient-doserne og doseringshyppigheden ikke erstattes af andre levodopa/DDC-hæmmere med øjeblikkelig udløsning (se pkt. 5.2)

Når patienter første gang konverteres fra levodopa/DDC-hæmmere med øjeblikkelig udløsning til Numient, er retningslinjerne for doseringskonvertering, som er angivet i tabel 1, anbefalet til den indledende dosering.

Tabel 1: Retningslinjer for indledende konvertering fra levodopa/DDC-hæmmere med øjeblikkelig udløsning (IR) til Numient hos patienter med Parkinsons sygdom.

Samlet daglig dosis levodopa i levodopa/DDC-hæmmer med øjeblikkelig udløsning (mg)	Indledende samlet daglig dosis Numient (levodopa i mg)	Foreslået indledende daglig dosis Numient
400 til 549	855	3 hårde kapsler 95 mg/23,75 mg tre gange dagligt
550 til 749	1.140	4 hårde kapsler 95 mg/23,75 mg tre gange dagligt
750 til 949	1.305	3 hårde kapsler 145 mg/36,25 mg tre gange dagligt
950 til 1.249	1.755	3 hårde kapsler 195 mg/48,75 mg tre gange dagligt
≥ 1.250	2.340	4 hårde kapsler 195 mg/48,75 mg tre gange dagligt
	2.205	eller 3 hårde kapsler 245 mg/61,25 mg tre gange dagligt

Når patienter første gang konverteres fra levodopa/DDC-hæmmer med øjeblikkelig udløsning plus catechol-O-methyltransferase (COMT) -hæmmere (såsom entacapone) til Numient, anbefales retningslinjerne for doseringskonvertering i tabel 2 til indledende dosering.

Tabel 2: Retningslinjer for indledende konvertering fra levodopa/DDC-hæmmere med øjeblikkelig udløsning plus catechol-O-methyltransferase (COMT)-hæmmere (såsom entacapon) til Numient hos patienter med Parkinsons sygdom

Samlet daglig dosis levodopa (mg) i levodopa/DDC-hæmmer/entacapon	Indledende samlet daglig dosis Numient (levodopa i mg)	Foreslået indledende daglig dosis Numient
400 til 549	1.140	4 hårde kapsler 95 mg/23,75 mg tre gange dagligt
550 til 749	1.470	2 hårde kapsler 245 mg/61,25 mg tre gange dagligt
750 til 949	1.755	3 hårde kapsler 195 mg/48,75 mg tre gange dagligt
950 til 1.249	2.205	3 hårde kapsler 245 mg/61,25 mg tre gange dagligt
≥ 1.250	2.940	4 hårde kapsler 245 mg/61,25 mg tre gange dagligt

Ved konvertering af patienter fra levodopa/DDC-hæmmere til Numient, skal dosis justeres for at opretholde tilstrækkelig symptomatisk kontrol. Doseringshyppigheden kan ændres fra tre gange om dagen til maksimalt fem gange om dagen, hvis der ikke opretholdes tilstrækkeligt symptomatisk kontrol. Ved undersøgelser af patienter med fremskreden Parkinsons sygdom er der begrænsede data for brug af doser over 2.450 mg levodopa og 612,5 mg carbidopa givet som Numient.

Den endelige samlede daglige dosis af levodopa fra Numient er cirka dobbelt så stor som den endelige samlede daglige dosis levodopa fra tabletter med øjeblikkelig udløsning, mens den endelige samlede daglige dosis levodopa fra Numient er cirka tre gange større end den endelige samlede daglige dosis levodopa fra kombinationen af levodopa/DDC-hæmmer/entacapon.

Specifik konvertering af patienter fra andre levodopa/DDC-hæmmere med modificeret udløsning til Numient

For patienter, som i øjeblikket er i behandling med andre levodopa/DDC-hæmmere med modificeret udløsning, findes der kun begrænsede oplysninger om konvertering til Numient. Den indledende samlede daglige dosis Numient, som er beskrevet i tabel 1 ovenfor, skal muligvis reduceres med ca. 30 % for patienter, der specifikt konverterer fra levodopa/DDC-hæmmere med modificeret udløsning til Numient.

Vedligeholdelse

Fordi Parkinsons sygdom er progressiv, anbefales det at foretage regelmæssige kliniske evalueringer. Behandlingen skal individualiseres og justeres for hver patient i henhold til den ønskede terapeutiske respons.

Tilføjelse af andre lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom

Levodopa/carbidopa med modificeret udløsning kan anvendes sammen med andre lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom. Det kan dog være nødvendigt at foretage dosisjusteringer (se pkt. 4.5).

Behandlingsafbrydelse

Sporadiske tilfælde af et symptomkompleks, som minder om malignt neuroleptikasyndrom (NMS), har været forbundet med dosisreduktioner og tilbagetrækning af produkter, som indeholder levodopa/carbidopa. Patienter skal observeres omhyggeligt, hvis det viser sig nødvendigt pludseligt at

reducere eller afbryde levodopa/carbidopa-kapsellægemidlet med modificeret udløsning, især hvis patienten får antipsykotika (se pkt. 4.4).

Hvis der er behov for generel anæstesi, kan patienten fortsætte med levodopa/carbidopa-kapsellægemidlet med modificeret udløsning, så længe patienten har tilladelse til at tage orale lægemidler. Hvis behandlingen afbrydes midlertidigt, skal den sædvanlige dosis administreres, lige så snart patienten er i stand til at tage orale lægemidler.

Ældre

Ingen dosisjustering af levodopa/carbidopa-lægemidlet er påkrævet for ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Nyrefunktionens indvirkning på levodopa/carbidopa-clearance er begrænset (se pkt. 5.2). Numient er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har nedsat nyrefunktion. Det anbefales at administreres dette lægemiddel med forsigtighed til patienter med svær nyresygdom (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Numient er ikke blevet undersøgt hos patienter, som har nedsat nyrefunktion. Det anbefales at administrere dette lægemiddel med forsigtighed til patienter med svær nyresygdom (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkning af Numient hos børn, som er under 18 år, er ikke fastslået. Der foreligger ingen data.

Administration

Numient skal administreres med et glas vand og kan tages med eller uden et måltid. Et måltid med højt fedt- og kalorieindhold forsinket absorberingen af levodopa med to timer. Måltider med et højt proteinindhold kan desuden svække det kliniske respons ved at reducere absorberingen af levodopa (se pkt. 4.5). Numient bør derfor ikke indtages samtidigt med måltider med højt proteinindhold. Den hårde kapsel med modificeret udløsning skal sluges hel og ikke tygges eller knuses for at kunne opretholde virkningen af den modificerede udløsning af levodopa/carbidopa-lægemidlet. For patienter, der har svært ved at synke en kapsel, kan dette lægemiddel administreres ved med forsigtighed at åbne kapslen og drysse hele indholdet ud på en lille mængde mad (f.eks. 2 spiseskefulde) med blød konsistens, såsom æblemos, yoghurt eller budding. Denne lægemiddel/mad-blanding skal synkes fuldstændigt og med det samme, uden at der tygges, og den må ikke opbevares til senere brug. Det kan ikke udelukkes, at opvarmning kan ændre lægemidlets egenskaber. Lægemidlet må derfor ikke opvarmes eller tilføjes til varm mad.

Produkter, der indeholder ferrosulfat, må ikke administreres sammen med levodopa/carbidopa, men skal administreres med det størst mulige tidsinterval mellem administrationer (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Snævervinklet glaukom.
- Phäochromocytom.

- Samtidig administration med ikke-selektiv monoaminoxidase- (MAO) hæmmere. Disse hæmmere skal seponeres mindst to uger før behandlingsstart (se pkt. 4.5).
- Fortilfælde af malignt neuroleptikasyndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rhabdomyolyse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

CNS-virkninger og mentale forstyrrelser

Somnolens og pludselige søvnepisoder

Levodopa har været forbundet med somnolens og episoder, hvor patienten pludselig falder i søvn (se pkt. 4.7). Det er i sjældne tilfælde rapporteret, at personer pludselig er faldet i søvn under daglige aktiviteter, i nogle tilfælde uden forudgående advarselssignaler. Patienter skal informeres herom og tilrådes at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling (se pkt. 4.7). Patienter, der har oplevet somnolens og/eller en episode, hvor de pludselig er faldet i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det kan desuden overvejes at reducere dosis eller afbryde behandlingen.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

Sporadiske tilfælde af et symptomkompleks, som minder om NMS, har været rapporteret i forbindelse med dosisreduktioner og tilbagetrækning af levodopa/carbidopa-lægemidler. NMS er et livstruende syndrom, der er karakteriseret ved feber eller hypertermi og kan være forbundet med rhabdomyolyse. Der er rapporteret neurologiske fund, herunder muskelstivhed, ufrivillige bevægelser, ændret bevidsthed, ændringer i den mentale tilstand; andre forstyrrelser, såsom autonom dysfunktion, takykardi, takypnø, svedafsondring, hyper- eller hypotension; laboratorieresultater, såsom forhøjet kreatinfosfokinase, leukocytose, myoglobiniuri og øget serum myoglobin. Patienter skal derfor overvåges nøje, når levodopa/carbidopa-dosen pludselig reduceres eller afbrydes, specielt hvis patienten modtager antipsykotika (se pkt. 4.2).

Mentale forstyrrelser

Patienter kan opleve nye eller forværrede psykiske tilstands- og adfærdssændringer, som kan være alvorlige, herunder psykotisk adfærd og selvmordsadfærd under levodopa-behandling eller efter start eller forøgelse af levodopa-dosen. Denne unormale tankegang og adfærd kan give sig udslag i en eller flere af en række manifestationer. Herunder angst, depression, paranoide tanker, vrangforestillinger, hallucinationer, forvirring, psykotisk adfærd, desorientering, aggressiv adfærd, agitation og delirium.

Patienter med en alvorlig psykotisk lidelse eller en historie med psykotisk lidelse skal behandles med forsigtighed med levodopa/carbidopa på grund af risikoen for forværrende psykose. Visse lægemidler, der kan bruges til at behandle psykose, kan desuden forværre symptomerne på Parkinsons sygdom og reducere virkningen af levodopa/carbidopa. Samtidig brug af antipsykotika bør overvåges nøje for forværring af Parkinsons motoriske symptomer, især når der anvendes D2-receptorantagonister (se pkt. 4.5).

Impulskontrolforstyrrelser

Patienterne bør regelmæssigt overvåges for udvikling af impulskontrolforstyrrelser. Patienter og plejere skal gøres opmærksomme på, at adfærdsmæssige symptomer på manglende impulskontrol, herunder ludomani, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsivt forbrug eller købetrang, overspisning og tvangsspisning, og dopamin-dysreguleringsyndrom kan forekomme hos patienter, der behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa. Gennemgang af behandling anbefales, hvis sådanne symptomer udvikler sig.

Dyskinesi

Lægemidler indeholdende levodopa forårsager dyskinesi, hvilket kan nødvendiggøre behandlingsjustering. Carbidopa lader mere levodopa nå frem til hjernen og mere dopamin dannes, hvilket øger risikoen for visse skadelige CNS-reaktioner, herunder dyskinesi. Det anbefales at

overvåge patienter for indtræden eller udvikling af dyskinesi og tilpasse levodopa/carbidopa-doserne på tilsvarende vis.

Ortostatisk hypotension

Levodopa/carbidopa kan forårsage ortostatisk hypotension. Levodopa/carbidopa bør anvendes med forsigtighed i tilfælde af samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage ortostatisk hypotension, f.eks. antihypertensive lægemidler.

Glaukom

Patienter med kronisk åbenvinklet glaukom kan behandles med forsigtighed med levodopa/carbidopa, såfremt det intraokulære tryk er velkontrolleret, og patienten overvåges nøje for ændringer i det intraokulære tryk under behandlingen.

Melanom

Epidemiologiske undersøgelser har vist, at patienter med Parkinsons sygdom har en højere risiko (2 til ca. 6 gange højere) for at udvikle melanom end den almene befolkning. Om den observerede øgede risiko skyldtes Parkinsons sygdom eller andre faktorer, såsom lægemidler, der anvendtes til at behandle Parkinsons sygdom, er uklart.

Af de ovenfor anførte grunde rådes patienterne og de ordinerende læger til at være på udkik efter melanomer ofte og regelmæssigt i forbindelse med anvendelse af levodopa/carbidopa, specielt hos patienter med mistænkelige, ikke-diagnosticerede hudlæsioner eller fortilfælde af melanom. Det anbefales at få foretaget regelmæssige hudundersøgelser af behørigt kvalificerede personer (f.eks. hudlæger).

Laboratorieprøver

Der er observeret nedsat hæmoglobin og hæmatokrit ved langsigtet levodopa/carbidopa-behandling. Regelmæssig evaluering af hepatisk og hæmatopoietisk funktion og hjerte- og nyrefunktion ved forlænget behandling.

Levodopa/carbidopa kan give et falsk positivt testresultat for ketonstoffer, hvis en teststrimmel anvendes til at bestemme en hvilken som helst form for ketonuri. Denne reaktion ændres ikke, når urinprøven koges. Falsk-negative resultater kan fås ved anvendelse af glukoseoxidase-metoder mod glukosuri.

Særlige populationer

Levodopa/carbidopa skal administreres med forsigtighed til patienter med iskæmisk hjertesygdom, alvorlig kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, astma bronchiale, nyre-, lever- eller endokrine sygdomme eller fortilfælde af mavesårssygdom (på grund af muligheden for blødning i det øvre gastrointestinale område), og fortilfælde af kramper.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af levodopa/carbidopa til patienter med fortilfælde af myokardieinfarkt, der har resterende atriale, nodale eller ventrikulære arytmier. Hos disse patienter skal hjertefunktionen overvåges med særlig omhu under den indledende dosisjustering.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Monoaminoxidasehæmmere

Ikke-selektive monoaminoxidasehæmmere skal seponeres mindst 2 uger før behandlingsstart med kapsellægemidlet med modificeret udløsning af levodopa/carbidopa (se pkt. 4.3).

Numient kan indtages samtidig med den anbefalede dosis MAO-hæmmer, som er selektiv for MAO type B- hæmmer såsom selegilin og rasagilin. Der er en kendt lægemiddelinteraktion mellem levodopa og MAO type B-hæmmere, som forstærkervirkningen af levodopa. Kombinationen kan være forbundet med svær ortostatisk hypotension.

Levodopa-dosen skal muligvis reduceres, når der tilføjes en MAO-hæmmer selektivt for type B. Hold patienter på den laveste dosis, der kræves for at opnå symptomatisk kontrol og minimere bivirkninger.

Dopamin D2-receptor-antagonister, benzodiazepiner og isoniazid

Dopamin D2-receptor antagonist (f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner, risperidon), benzodiazepiner og isoniazid kan reducere de terapeutiske virkninger af levodopa. Patienter, der tager disse lægemidler sammen med levodopa/carbidopa, bør overvåges nøje for tab af terapeutisk respons.

Tricykliske antidepressiva

Der har været sjældne rapporter om bivirkninger, herunder hypertension og dyskinesier som følge af samtidig brug af tricykliske antidepressiva og levodopa/carbidopa.

Antihypertensiver

Symptomatisk postural hypotension er forekommet, når kombinationer af levodopa og en decarboxylasehæmmer føjes til behandling af patienter, der i forvejen modtager visse antihypertensiva. Det kan være nødvendigt at justere dosen af de antihypertensive lægemidler under behandlingens titreringsfase med dette levodopa/carbidopa-lægemiddel med modificeret udløsning.

Antikolinergika

Antikolinerge lægemidler kan arbejde synergistisk med levodopa for at forbedre tremor. Samtidig brug kan imidlertid forårsage en forværring af ufrivillige motoriske forstyrrelser. Antikolinerge lægemidler kan forringe virkningen af levodopa på grund af en forsinket absorption. Det kan være nødvendigt at foretage en dosisjustering af levodopa.

Phenytoin og papaverin

Der har været sjældne rapporter om, at de gavnlige virkninger af levodopa ved Parkinsons sygdom reverteres af phenytoin og papaverin. Patienter, der tager disse lægemidler med levodopa/carbidopa, bør overvåges nøje for tab af terapeutisk respons.

COMT-hæmmere

Virkningen af samtidig administration af dette levodopa/carbidopa-kapselprodukt med modificeret udløsning og COMT-hæmmere såsom entacapon er ikke blevet undersøgt. Tilsætningen af entacapon til levodopa/carbidopa er påvist at øge levodopa-biotilgængeligheden med 30 %. Dosen af levodopa/carbidopa-kapsellægemidlet med modificeret udløsning skal muligvis nedsættes ved samtidig brug af COMT-hæmmere.

Ferrosalte

Levodopa/carbidopa og jernholdige salte eller multivitaminer, som indeholder ferrosalte, skal administreres med forsigtighed. Ferrosalte kan danne chelater med levodopa og carbidopa. Produkter, der indeholder ferrosulfat og levodopa/carbidopa skal administreres separat med det størst mulige tidsinterval mellem administrationer (se pkt. 4.2).

Alkoholinteraktion

In vivo førte samtidig administration af Numient med op til 40 % volumen-til-volumen (v/v) alkohol ikke til dosis-dumping af levodopa eller carbidopa.

Fødevarerinteraktion

Hos raske voksne reducerede oral administration af Numient efter et måltid med højt fedt- og kalorieindhold levodopa $C_{\max}$ 21 %, mens det samlede omfang af absorptionen af levodopa (AUC_{inf}) lignede (13 % stigning) det, der blev observeret i den fastende tilstand (se pkt. 5.2). Administration sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold forsinkede absorptionen af levodopa med op til 2 timer (se pkt. 4.2).

Efter administration af kapselindholdet med modificeret udløsning, hård, drysset over en lille mængde mad (f.eks. 2 spiseskefulde) med blød konsistens, såsom æblemos, yoghurt eller budding, svarede hastigheden og omfanget af absorptionen af levodopa til, hvad der blev observeret i fastende tilstand.

Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer om transport, og måltider med højt proteinindhold kan derfor forringe absorptionen af levodopa.

Virksomheden af levodopa og carbidopa på metabolisme af andre lægemidler

Hæmning eller induktion af levodopa og carbidopa er ikke blevet undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af levodopa/carbidopa hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det anbefales ikke at bruge Numient under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender prævention, med mindre fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Amning

Carbidopa udskilles i rottemælk, men det vides ikke, hvorvidt carbidopa eller dets metabolitter udskilles i brystmælk. I en undersøgelse af en ammende mor med Parkinsons sygdom rapporteredes udskillelsen af levodopa i modermælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af levodopa/carbidopa eller deres metabolitter på det ammede barn. Amningen skal ophøre under behandling med Numient.

Fertilitet

Der findes ingen data om virkningerne af levodopa eller carbidopa på human fertilitet. Virkningerne af levodopa på fertilitet blev evalueret i museforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Levodopa påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner. Visse bivirkninger som søvnighed og svimmelhed, der er blevet rapporteret med dette levodopa/carbidopa-kapsellægemiddel med modificeret udløsning, kan påvirke nogle patienters evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Patienter, som behandles med dette levodopa/carbidopa-kapsellægemiddel med modificeret udløsning, og som har somnolens og/eller pludselige søvnepisoder, skal informeres om, at de skal afstå fra at føre motorkøretøjer eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem eller andre for

risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. betjene maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og somnolens er ophørt (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger med Numient var kvalme, der forekom hos cirka 12 % af alle patienter; svimmelhed; hovedpine og dyskinesi, som hver forekom hos ca. 8 % af alle patienter; og søvnløshed, der forekom hos ca. 6 % af alle patienter. Alvorlige hændelser med gastrointestinal blødning (ualmindelig) og allergisk ødem (ualmindelig) blev rapporteret i de kliniske forsøg med Numient. Et symptomkompleks, der ligner malignt neuroleptikasyndrom og rhabdomyolyse, kan forekomme med levodopa/carbidopa-lægemidler, selvom der ikke er identificeret noget tilfælde i kliniske forsøg med Numient.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger er angivet nedenfor efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed (tabel 3). Hyppigheder defineres som: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvenskategori er bivirkninger opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3. Bivirkninger

	Bivirkninger observeret under den kliniske udvikling af Numient			
Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt ^{a)}
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)			Melanom (se pkt. 4.4)	
Blod og lymfesystem			Anæmi	Agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni
Metabolisme og ernæring		Vægtreduktion	Svækket appetit, vægtforøgelse	
Psyriske forstyrrelser		Kognitiv svækkelse, konfusion, hallucinationer, depression (se pkt. 4.5), angst, unormale drømme, søvnløshed	Psykotisk episode, impuls kontrolidelse (se pkt. 4.4), agitation	Selvmodsforsøg (se pkt. 4.4), desorientering, dopaminergt dysreguleringsyndrom, eufori, forøget libido
Nervesystemet		Dystoni, tænd/sluk-fænomen, dyskinesi, somnolens, gangforstyrrelser, svimmelhed, forværring af Parkinsons sygdom, paræstesi, hovedpine, tremor	Kramper, pludselige søvnepisoder (se pkt. 4.4), trismus, uro i benene	Malignt neuroleptikasyndrom (se pkt. 4.3 og 4.4), ataksi
Øre og labyrint			Sløret syn, dobbeltsyn, mydriasis,	Okulogyre kriser, aktivering af latent Horner's syndrom, blefarospasme
Hjerte		Hjerterytme forstyrrelser ^{b)} (se pkt. 4.4)	Palpitationer	
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4 og 4.9), hypertension (se pkt. 4.5)	Synkope, tromboflebitis	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø		Unormal vejrtrækning, hæshed
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Abdominal smerte, forstoppelse, diarré, mundtørhed, opkastning	Gastrointestinal blødning, mavesårssygdom (se pkt. 4.4), dysfagi, dyspepsi, smagsforstyrrelser, glossodyn, flatulens	Mørk spyt, brugsisme, hikke, sialorrhoea
Hud og subkutane væv		Hedetur, hyperhidrose, udslæt (se pkt. 4.3)	Allergisk ødem, pruritus (se pkt. 4.3)	Henoch-Schönlein purpura, urticaria (se pkt. 4.3), hårtab, eksantem, mørk sved
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer		

	Bivirkninger observeret under den kliniske udvikling af Numient			
Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt ^{a)}
Nyrer og urinveje			Urinretention	Mørk urin, urininkontinens
Det reproduktive system og mammae				Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Fald, perifert ødem, ikke-kardielle brystsmerte, asteni, træthed	Utilpashed	
Undersøgelser			Forhøjet AST, ALT, LDH, bilirubin, blodsukker, kreatinin, urinsyre, nedsatte værdier af hæmoglobin og hæmatokrit, blod i urinen	Forhøjet urinkvælstof, alkaliske fosfater, positiv Coombs test, leukocytter og bakterier i urinen

a) Bivirkninger er ikke observeret i den kliniske udvikling af Numient, men rapporteret for andre levodopa/carbidopa-lægemidler.

b) Kombineret udtryk, der omfatter atrieflimren, atrieflagren, atrioventrikulær blok, grenbloke, syg sinus-syndrom, bradykardi og takykardi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Pludselige søvnepisoder

Numient er forbundet med somnolens og har tidligere i sjældne tilfælde været forbundet med overdreven somnolens i dagtimerne og pludselige søvnepisoder.

Impulskontrolforstyrrelser

Ludomani, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsivt forbrug eller købetrang, overspisning og tvangsspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa (se pkt. 4.4).

Laboratorieværdier

Tilfælde af fejlagtigt diagnosticeret fæokromocytom hos patienter i levodopa/carbidopa-behandling er kun rapporteret i meget sjældne tilfælde. Der bør udvises forsigtighed ved fortolkning af plasma- og urinniveauer af katekolaminer og deres metabolitter hos patienter på levodopa eller levodopa/carbidopa-behandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

De akutte symptomer på overdosis af levodopa/DDC-hæmmer kan forventes at opstå som følge af dopaminerg overstimulering. Doser på nogle få gram kan resultere i CNS-forstyrrelser med en stigende sandsynlighed for kardiovaskulære forstyrrelser (f.eks. hypotension, sinus takykardi) og mere alvorlige psykiatriske problemer ved højere doser. Levodopa-overdosis kan give anledning til systemiske komplikationer sekundært i forhold til dopaminergisk overstimulering.

Behandling

Behandlingen af akut overdosis med levodopa/DDC-præparater er den samme som behandlingen af akut overdosis med levodopa. Pyridoxin er ikke effektiv med hensyn til at revertere dette kombinationslægemiddels aktioner. Elektrokardiografisk overvågning skal indledes, og patienten skal observeres omhyggeligt for udvikling af arytmier. Giv om nødvendigt passende antiarytmisk terapi. Yderligere behandling skal være som klinisk indiceret eller som anbefalet af det nationale giftcenter, hvor et sådant findes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: anti-Parkinson lægemidler, dopaminergika, ATC-kode: N04BA02

Virkningsmekanisme

Levodopa er et forstadium af dopamin og gives som dopamin erstatningsterapi mod Parkinsons sygdom.

Carbidopa er en perifer aromatisk aminosyre decarboxylase-hæmmer. Det forhindrer metabolisme af levodopa til dopamin i den perifere cirkulation og sikrer, at en større andel af dosen når hjernen, hvor dopamin udøver sin terapeutiske virkning. En lavere dosis levodopa kan bruges, når den administreres samtidig med carbidopa, hvilket reducerer forekomsten og sværhedsgraden af perifere bivirkninger.

Farmakodynamisk virkning

Hvis levodopa administreres oralt, decarboxyleres det hurtigt til dopamin i ekstracerebrale væv, så kun en lille del af en given dosis transporteres uændret til centralnervesystemet. Der kræves derfor store doser levodopa for at opnå en passende terapeutisk virkning, og disse doser kan ofte være ledsaget af kvalme og andre bivirkninger, der for nogens vedkommende skyldes dopamin, som dannes i ekstracerebrale væv.

Carbidopa hæmmer decarboxylering af perifer levodopa. Det krydser ikke blod-hjerne-barrieren og påvirker ikke levodopas metabolisme i centralnervesystemet. Da dets decarboxylasehæmmende aktivitet er begrænset til ekstracerebrale væv, gør administration af carbidopa med levodopa, at der kan leveres mere levodopa til hjernen. Tilsætningen af carbidopa til levodopa reducerer de perifere virkninger (kvalme, opkastning) på grund af decarboxylering af levodopa. Carbidopa mindsker dog ikke forekomsten af bivirkninger som følge af de centrale virkninger af levodopa.

Klinisk virkning og sikkerhed

Levodopa-naive patienter med Parkinsons sygdom APEX-PD

Effektiviteten af Numient hos patienter med tidlig Parkinsons sygdom blev fastslået i et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, 30-ugers klinisk fastdosisforsøg med parallelle grupper hos 381 patienter, som havde en middel sygdomsvarighed på 1 år og ingen eller begrænset forudgående eksponering for levodopa- og dopaminagonister. Patienter fortsatte på stabil samtidig anti-Parkinson-lægemiddel. Kvalificerede patienter blev randomiseret (i forholdet 1:1:1:1) til placebo eller en af tre faste levodopa/carbidopa-doser på 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg eller 390 mg/97,5 mg, tre gange om dagen. Patienterne fik ikke tilladelse til at modtage supplerende levodopa eller catechol-O-methyl transferase (COMT) -hæmmere. Patienter, der fik levodopa/carbidopa-lægemidlet med modificeret udløsning, påbegyndte startbehandling ved 95 mg levodopa/23,75 mg carbidopa tre gange

dagligt (TID). Dosis blev øget fra og med dag 4 og den højeste maldosis (390 mg levodopa/97,5 mg carbidopa TID) blev opnået på dag 22.

Det primære effektmål var den gennemsnitlige ændring i forhold til baseline af samlet vurderingsskala for Parkinsons sygdom (UPDRS) del II- (dagligdags aktiviteter) scorer plus del III-motorscore i uge 30 eller ved førtidigt ophør. Hver af de tre levodopa/carbidopa-behandlinger med modificeret udløsning var statistisk signifikant bedre end placebo for det primære mål (tabel 4).

Tabel 4: Gennemsnitlig ændring i forhold til baseline i UPDRS del II plus del III score i uge 30 (eller ved førtidigt ophør) hos levodopa-naive patienter med Parkinsons sygdom (APEX-PD)

Behandling	Baseline ^{b)}	Middel-UPDRS (del II og del III) -score ^{a)}	
		Uge 30 (eller ved førtidigt ophør)	Ændring i forhold til baseline i uge 30 (eller ved førtidigt ophør) ^{c)}
Placebo	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg ^{d)}	36,1	24,4	-11,7 ^{e)}
Numient 245 mg ^{d)}	38,2	25,3	-12,9 ^{e)}
Numient 390 mg ^{d)}	36,3	21,4	-14,9 ^{e)}

a) For UPDRS angiver de højere scorer en svækkelse af større sværhedsgrad

b) Alle værdier er baseret på 361 patienter fra Intent til Treat-populationen, som havde gyldige forsøgsafslutningsværdier

c) Negative tal angiver forbedring i forhold til baselineværdien

d) Tre gange om dagen

e) P-værdi er mindre end 0,05 versus placebo

Patienter med fremskreden Parkinsons sygdom

Effekten af og sikkerheden ved Numient på patienter med Parkinsons sygdom på et fremskredent stadium er blevet evalueret i 2 dobbeltblinde, aktiv-kontrollerede forsøg: parallel-forsøg ADVANCE-PD (forsøg IPX066-B09-02; 22 uger) og overkrydsningsforsøg ASCEND-PD (forsøg IPX066-B-09-06 del 1; 11 uger).

I begge forsøg var det primære effektmål procentdelen af "off"-tid, mens patienten var vågen. De øvrige sekundære effektmål inkluderede "off"-tid, "on"-tid uden problematisk dyskinesi samt UPDRS del II+III score. Det kliniske globale indtryk af ændring blev også vurderet i ADVANCE-PD-forsøget.

ADVANCE-PD

ADVANCE-PD-forsøget var et 22-ugers forsøg, der bestod af en 3-ugers dosisjustering af levodopa/carbidopa-behandling med øjeblikkelig udløsning før forsøget forud for en 6-ugers konvertering til Numient. Derefter blev patienterne randomiseret til en dobbeltblindet, 13-ugers forsøgsbehandlingsperiode med enten levodopa/carbidopa-behandling med optimeret øjeblikkelig udløsning eller Numient. I alt 471 inkluderede patienter var blevet holdt på et stabilt regimen af levodopa på mindst 400 mg pr. dag før optagelsen i forsøget. Doseringen af samtidig anti-Parkinson lægemidler blev holdt stabil. Patienterne fik ikke tilladelse til at modtage lægemidler med supplerende levodopa eller catechol-O-methyl transferase (COMT) -hæmmere under forsøget. I alt 393 patienter (gennemsnitsalder 63,2 år; 65 % mænd) blev randomiseret.

ASCEND-PD

ASCEND-PD-forsøget var et randomiseret, dobbeltblindet, dobbeltbehandling, dobbeltperiode overkrydsningsforsøg, som inkluderede 110 patienter, der havde modtaget et stabilt regimen af levodopa/carbidopa/entacapon (LCE), som indeholdt mindst 400 mg levodopa pr. dag. Den mindste doseringshyppighed var fire gange om dagen i mindst 4 uger efter optagelsen i forsøget. Samtidige anti-Parkinson-lægemidler blev holdt stabile i løbet af forsøget. LCE-behandling blev konverteret til Numient over en 6-ugers periode. Efter denne dosiskonvertering blev 91 forsøgspersoner (gennemsnitsalder: 64,1 år; 75 % mænd) randomiseret til at modtage Numient efterfulgt af LCE før

forsøget eller omvendt. Alle effektdata er baseret på 84 patienter, som gennemførte forsøget med undtagelse af data fra patientdagbøger, som er baseret på 83 patienter. Hver af de dobbeltblinde forsøgsperioder varede 2 uger. Ind imellem disse perioder modtog alle patienter open-label behandling med Numient i 1 uge.

De hyppigst registrerede samtidige lægemidler for Parkinsons sygdom hos randomiserede patienter var dopaminagonister (64 %) og MAO-hæmmere (37 %).

Resultater

Hovedforsøgets resultater er opsummeret i tabel 5.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Tabel 5: Hovedresultater fra undersøgelser af fremskreden Parkinsons sygdom

Forsøg	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (overkrydsning)	
Antal patienter				
N tilmeldt	471		110	
N konverteret	450		110	
N randomiseret	393		91	
N gennemført	368		84	
Kendetegn ved randomiserede patienter				
Alder [år (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Varighed PD [år (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Resultater				
Forsøgsgrupper	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dosis (mg), median (interval)	1.330 (570; 5.390)	800 (400; 2.000)	1.495 (735; 4.940)	600 (400; 1.600)
Procentdel "off"-tid *				
Baseline, gennemsnit	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Effektmål, gennemsnit	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Forskel (95 % CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6% (-12,4; -4,7)	
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001	
"Off"-tid (timer)*				
Baseline, gennemsnit	6,1	5,9	5,9	
Ændring ved effektmål	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Forskel (95 % CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-værdi	< 0,0001		< 0,0001	
"On"-tid uden problematisk dyskinesi (timer)*				
Baseline, gennemsnit	10,0	10,1	9,8	
Ændring ved effektmål	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Forskel (95 % CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-værdi	0,0002		< 0,0001	
UPDRS_{II-III} score				
Baseline, gennemsnit	32,3	32,4	32,0	
Ændring ved effektmål	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Forskel (95 % CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-værdi	< 0,0001		0,0233	
Responder-analyser				
≥ 1 times forbedring i "off"-tid (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-værdi	< 0,0001		0,0094	
CGI-C stærkt forbedret (95 % CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	Ikke relevant	Ikke relevant
p-værdi	< 0,0001		I/A	

Forkortelser: CGI-C: clinical global impression of change from baseline (klinisk globalt indtryk af ændring i forhold til baseline); CI: confidence interval (konfidensinterval); IR: immediate release (øjeblikkelig udløsning); LCE: levodopa/carbidopa/entacapone; L-dopa†: Levodopa/Carbidopa; LS: least squares (mindste kvadrater); PD: Parkinsons sygdom; SD: standard deviation (standardafvigelse); I/A: ikke relevant; t: timer; år: år.

*I ADVANCE-PD-forsøget blev der anvendt en kovariansanalysemodel (ANCOVA) for forsøgsafslutning med behandling og centre som hovedeffekter og interaktionsudtryk for behandling efter center og baseline som kovarians.

Data i ASCEND-PD-forsøget blev analyseret ved brug af standard blandet-model-analyse af varians. Behandling, rækkefølge og periode blev inkluderet som faste effekter, intra- og interforsøgspersonfaktorer blev inkluderet som tilfældige effekter. Der var intet bevis for periode-, rækkefølge/overførselseffekter i ASCEND-PD-forsøget (p-værdier alle > 0,10).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Numient i alle undergrupper af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

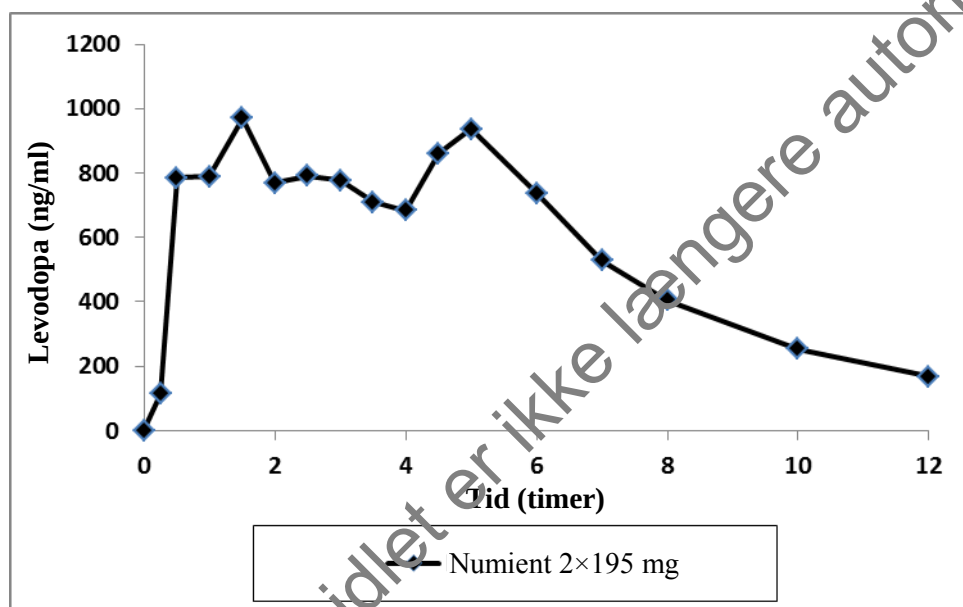
5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Levodopa

Numients farmakokinetik blev evalueret efter enkeltdoser hos raske forsøgspersoner og efter enkelte og gentagne doser hos patienter med Parkinsons sygdom. Farmakokinetikken for enkeltdosis hos raske voksne efter oral administration af 2 Numient 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa-kapsler er vist i figur 1.

Figur 1: Gennemsnitskoncentrationstidsprofiler af levodopa-plasmakoncentrationen hos 22 voksne efter en enkelt oral dosis på 2 Numient 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa-kapsler



Biotilgængeligheden af levodopa fra Numient hos patienter var ca. 70 % i forhold til levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning. For sammenlignelige doser resulterer Numient i en levodopa-spidskoncentration (C_{max}), der er 30 % af peak-koncentrationen for levodopa/carbidopa med øjeblikkelig udløsning. Efter en første peak efter ca. en time opretholdes plasmakoncentrationer i cirka 4 til 5 timer før de falder. Peak-plasmakoncentrationer nås efter cirka 4,5 time. Hos patienter med Parkinsons sygdom kunne farmakokinetikken ved flere doser sammenlignes med farmakokinetikken ved enkelt-dosis, dvs. der var en minimal ophobning af levodopa fra levodopa/carbidopa-lægemidlet med modificeret udløsning.

Efter multipel dosering hos patienter havde levodopa/carbidopa med modificeret udløsning reduceret udsvingene i levodopa plasmakoncentrationer med et peak-til-bundværdi fluktuationsindeks på 1,5 med minimal ophobning af levodopa.

Carbidopa

Efter oral dosering af levodopa/carbidopa-lægemidlet med modificeret udløsning forekom den maksimale koncentration efter ca. 3,5 timer. Biotilgængeligheden af carbidopa fra dette lægemiddel i forhold til levodopa- og carbidopa-tabletter med modificeret udløsning var ca. 50 %.

Fødevarerindvirkning

Hos raske voksne reducerede oral administration af levodopa/carbidopa-lægemidlet med modificeret udløsning efter et måltid med højt fedt- og kalorieindhold levodopa- $C_{\max}$ med 21 %. Absorptionen af levodopa (AUC_{inf}) var næsten den samme (13 % stigning) som den, der blev observeret i den fastende tilstand. Administration med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold forsinkede levodopa-absorptionen med op til 2 timer.

Efter administration af kapselindholdet med modificeret udløsning, hård, drysset over en lille mængde mad med blød konsistens, såsom æblemos, svarede hastigheden og omfanget af absorptionen af levodopa til, hvad der blev observeret i fastende tilstand.

Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer om transport, og måltider med højt proteinindhold kan derfor forringe absorptionen af levodopa.

Fordeling

Levodopa

Levodopa er kun i ringe grad (10-30 %) bundet til plasmaprotein. Levodopa krydser blod-hjerne-barrieren via aktive transportører for store neutrale aminosyrer.

Carbidopa

Carbidopa er cirka 36 % bundet til plasmaproteiner. Carbidopa krydser ikke blod-hjerne-barrieren ved klinisk relevante doser.

Biotransformation

Levodopa

Levodopa metaboliseres i udstrakt grad til forskellige metabolitter. De to store metaboliske veje er decarboxylering af dopa-decarboxylase (DDC) og O-methylering af catechol-O-methyltransferase (COMT). Uændret levodopa udgør mindre end 10 % af den samlede urinudskillelse. Den terminale halveringstid for levodopa, den aktive del af antiparkinson-aktiviteten, er cirka 2 timer i nærvær af carbidopa.

Carbidopa

Carbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter: α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionsyre og α -methyl-3, 4-dihydroxy-phenylpropionsyre. Disse to metabolitter udskilles primært i urinen enten uændret eller som glucuronid. Uændret carbidopa udgør mindre end 30 % af den samlede urinudskillelse. Eliminationshalveringstiden for den terminale fase af carbidopa er ca. 2 timer.

Dosering

Numient udviser dosisproportionel farmakokinetik for både carbidopa og levodopa over dosisstyrkeområdet for levodopa fra 95 mg til 245 mg.

Nedsat nyrefunktion

Renal udskillelse af intakt levodopa udgør kun omkring 10 % af clearance. Nedsat nyrefunktion kan således potentielt have en lille indvirkning på eksponeringen af levodopa. Levodopa/carbidopa med modificeret udløsning skal administreres med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen undersøgelser af farmakokinetik for levodopa og carbidopa hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Levodopa/carbidopa med modificeret udløsning skal administreres med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Der er ingen undersøgelser af farmakokinetik for levodopa og carbidopa, når de gives som Numient hos børn.

Ældre

I de farmakokinetiske forsøg, der blev afholdt med patienter efter en enkelt dosis Numient, steg systemisk eksponering for levodopa generelt med stigende alder, idet AUC-værdier i gennemsnit var ca. 15 % højere hos ældre (≥ 65 år) end hos yngre forsøgspersoner (< 65 år).

Køn

Levodopa

Efter en enkelt dosis Numient hos patienter med Parkinsons sygdom var plasma AUC og $C_{\max}$ for levodopa højere hos kvinder end hos mænd (i gennemsnit 37 % for AUC og 35 % for $C_{\max}$). Disse forskelle kan primært forklares med kvinders lavere kropsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Reproduktionstoksikologi

Både levodopa og kombinationer af carbidopa og levodopa har forårsaget viscerale og skeletale misdannelser hos kaniner.

Der sås ingen effekter på mandlige eller kvindelige kønsorganer ved gentagne dosistoksikologiske undersøgelser hos mus, rotter eller aber med levodopa alene, eller i kombination med carbidopa. Det er imidlertid påvist, at levodopa påvirker parringsadfærd hos hanrotter i let grad.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol
Vinsyre
Ethylcellulose
HyPromellose
Natriumstivelsesglycolat
Natriumlaurilsulfat
Povidon
Talkum
Methacrylsyre - methyl methacrylatkopolymerureaer (1:1)
Methacrylsyre – methyl methacrylatkopolymerer (1:2)
Triethylcitrat
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskal

Indigocarmin (E132), lake
Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin

Blæk

SB-6018 blå blæk
Schellak (E904)
Propylenglykol
Indigocarmin (E132), lake

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

90 dage efter anbrud af lægemidlet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar under 30 °C. Opbevar i den originale emballage for at beskytte mod lys og fugt.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Opak, hvid, polyethylen flaske med høj densitet (HDPE) og skrueafslukning af polypropylen. Tørremiddel er inkluderet i flasken.

En flaske indeholder 25, 100 eller 240 kapsler med modificeret udløsning, hård.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE (-NUMRE)

Numient 95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/001 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/002 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/003 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/004 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/005 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/006 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/007 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/008 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/009 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/010 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/011 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/012 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRAGTIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
United Kingdom

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLESSEDDEL

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE/KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Numient 95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
levodopa/carbidopa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 95 mg levodopa og 23,75 mg carbidopa (som monohydrat).
Hver kapsel indeholder 145 mg levodopa og 36,25 mg carbidopa (som monohydrat).
Hver kapsel indeholder 195 mg levodopa og 48,75 mg carbidopa (som monohydrat).
Hver kapsel indeholder 245 mg levodopa og 61,25 mg carbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

25 hårde kapsler med modificeret udløsning
100 hårde kapsler med modificeret udløsning
240 hårde kapsler med modificeret udløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Synkes hel, må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. inden

Anvendes i løbet af 90 dage efter flaskens åbning.
Åbnet:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Numient 95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
EU/1/15/1044/001 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/002 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/003 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
EU/1/15/1044/004 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/005 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/006 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
EU/1/15/1044/007 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/008 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/009 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 245 mg/64,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
EU/1/15/1044/010 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/011 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)
EU/1/15/1044/012 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKE/HDPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Numient 95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Numient 245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
levodopa/carbidopa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 95 mg levodopa og 23,75 mg carbidopa (som monohydrat).
Hver kapsel indeholder 145 mg levodopa og 36,25 mg carbidopa (som monohydrat).
Hver kapsel indeholder 195 mg levodopa og 48,75 mg carbidopa (som monohydrat).
Hver kapsel indeholder 245 mg levodopa og 61,25 mg carbidopa (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (RÆKNINGSSTØRRELSE)

25 hårde kapsler med modificeret udløsning
100 hårde kapsler med modificeret udløsning
240 hårde kapsler med modificeret udløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Synkes hel, må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. inden
Anvendes i løbet af 90 dage efter flaskens åbning.

Åbnet:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 30 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amneal Pharma logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Numient 95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/001 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/002 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/003 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/004 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/005 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/006 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/007 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/008 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/009 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

Numient 245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

EU/1/15/1044/010 (25 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/011 (100 hårde kapsler med modificeret udløsning)

EU/1/15/1044/012 (240 hårde kapsler med modificeret udløsning)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Numient 95 mg/23,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Numient 145 mg/36,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Numient 195 mg/48,75 mg hårde kapsler med modificeret udløsning

Numient 245 mg/61,25 mg hårde kapsler med modificeret udløsning
Levodopa/carbidopa

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Numient
3. Sådan skal du tage Numient
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Numient indeholder to forskellige lægemidler betegnet levodopa og carbidopa i én hård kapsel.

- levodopa bliver til et materiale betegnet 'dopamin' i din hjerne. Dopamin hjælper med at forbedre symptomerne på din Parkinsons sygdom.
- carbidopa tilhører en gruppe lægemidler betegnet 'aromatiske aminosyredecarboxylasehæmmere'. Det hjælper levodopa med at fungere mere effektivt ved at nedsætte den hastighed, hvormed levodopa nedbrydes i kroppen.

Numient bruges til at forbedre symptomerne på Parkinsons sygdom hos voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Numient

Tag ikke Numient:

- hvis du er allergisk over for levodopa eller carbidopa eller et af de øvrige indholdsstoffer i levodopa (angivet i pkt. 6)
- hvis du har snærvinklet glaukom (en øjenlidelse)
- hvis du har fæokromocytom (en sjælden svulst i binyrerne)
- hvis du tager visse lægemidler til behandling af depression [ikke-selektive monoaminoxidasehæmmere (MAO)]. Du skal ophøre med at tage disse lægemidler, mindst to uger før du begynder med Numient (se også under '**Andre lægemidler og Numient**')
- hvis du tidligere har haft malignt neuroleptikasyndrom (NMS – en sjælden alvorlig reaktion over for medicin, der anvendes til behandling af alvorlige mentale lidelser)
- hvis du tidligere har haft ikke-traumatisk rhabdomyolyse (en sjælden muskellidelse)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Numient, hvis du har, tidligere har haft eller udvikler:

- pludselige søvnanfald eller af og til føler dig meget søvnig
- en alvorlig mental lidelse, såsom psykose
- følelse af depression, selvmordstanker, eller hvis du bemærker usædvanlige ændringer i din adfærd
- rystelser, ophidselse, forvirring, feber, hurtig puls eller store udsving i dit blodtryk, eller hvis du bemærker, at dine muskler bliver meget stive eller spjætter voldsomt. Hvis noget af dette forekommer, **skal du straks kontakte din læge**
- en øjestilstand, der kaldes kronisk åbenvinklet glaukom, fordi din dosis måske skal justeres, og det kan være nødvendigt at holde øje med trykket i dine øjne
- melanom(en type hudkræft) eller mistænkelig hudlæsion
- et hjerteanfald, problemer med hjerteslag, cirkulation eller vejtrækningsproblemer
- nyre- eller leverproblemer
- et sår i din tarm (betegnet "duodenal" eller "mavesår")
- en endokrin (hormon-) sygdom
- bronkial astma
- obsessiv adfærd
- kramper
- lavt blodtryk eller svimmelhed, når du rejser dig
- nye eller øgede unormale kropsbevægelser (dyskinesi)

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du ikke er sikker, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Numient.

Hvis du skal opereres, skal du fortælle lægen, at du bruger Numient.

Impulskontrollforstyrrelser

Fortæl din læge, hvis du eller dine familie/plejer bemærker, at du udvikler en trang til at opføre dig på en måde, som er usædvanlig for dig, eller du ikke kan modstå impulsen, trangen eller fristelsen til at udføre bestemte aktiviteter, som kan skade dig selv eller andre. Denne adfærd betegnes impulskontrollidelser og kan omfatte ludomani, overdreven spisning eller forbrug, en unormalt høj sexdrift eller en forøgelse af seksuelle tanker eller følelser. Din læge kan få brug for at gennemgå din behandling.

Tests

Du skal muligvis have foretaget tests af din hjerte-, lever-, nyre- og blodcellefunktion under langtidsbehandling med medicin, der indeholder levodopa/carbidopa. Hvis du skal have taget blod- eller urinprøver, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken, at du tager Numient. Det skyldes, at medicinen kan påvirke resultaterne af visse tests.

Børn og unge

Brugen af Numient anbefales ikke hos patienter under 18 år. Sikkerheden og virkning af Numient hos patienter, som er under 18 år, er ikke fastslået.

Brug af anden medicin sammen med Numient

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at andre lægemidler kan påvirke, hvordan Numient fungerer.

Tag ikke Numient, hvis du har taget et lægemiddel betegnet en 'ikke-selektiv monoaminoxidase (MAO)-hæmmer' til behandling af depression i de sidste 14 dage. Disse lægemidler omfatter isocarboxazid og phenelzin. Hvis det er tilfældet for dig, må du ikke tage Numient, og du skal spørge din læge eller apotekspersonalet til råds.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager følgende lægemidler:

- Andre lægemidler mod Parkinsons sygdom, såsom 'antikolinergika' (f.eks. orphenadrin og trihexyfenidyl), 'selektive MAO-B-hæmmere' (f.eks. selegilin og rasagilin), og en 'COMT-hæmmer' betegnet (f.eks. entacapon)
- Ferrosulfat (anvendes til at behandle anæmi forårsaget af lavt indhold af jern i blodet). Levodopa/carbidopa kan gøre det sværere for din krop at anvende jern. Tag derfor ikke Numient og jerntilskud eller multivitamintilskud indeholdende jern samtidig. Når du har taget en af dem, skal du vente mindst 2-3 timer, før du tager den anden
- Phenothiaziner – såsom chlorpromazin, promazin og prochloroperazin (anvendes til at behandle psykisk sygdom)
- Benzodiazepiner såsom alprazolam, diazepam og lorazepam anvendes til at behandle angst
- Tricykliske antidepressiva (TCA'er, der anvendes til at behandle depression)
- Papaverin (bruges til at forbedre blodgennemstrømningen rundt i kroppen)
- Behandling for højt blodtryk (hypertension)
- Phenytoin, som anvendes til at behandle anfald (kramper)
- Isoniazid, som bruges til at behandle tuberkulose
- Dopaminantagonister anvendt til behandling af psykiske forstyrrelser, kvalme og opkastning

Numient med mad og drikke

Et måltid med højt fedt- og kalorieindhold forsinket absorberingen af levodopa med to timer. Hvis din kost indeholder for meget protein (kød, æg, mælk, ost), vil Numient muligvis ikke virke så godt, som det kan. Undgå at tage dine kapsler samtidig med, at du indtager et måltid med højt fedt- eller proteinindhold.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager Numient.

Numient anbefales ikke under graviditet og hos kvinder, i den fødedygtige alder, som ikke anvender prævention. Lægen vil dog muligvis beslutte at give dig Numient, hvis de forventede fordele ved behandling af moderen berettiger de mulige risici for det ufødte barn.

Numient må ikke anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Numient kan forårsage sømnlens (kraftig døsighed) og pludselige søvnepisoder. Du skal derfor afstå fra at føre motorkøretøj eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat opmærksomhed kan bringe dig selv eller andre i fare for alvorlig skade eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og sømnlens er ophørt.

3. Sådan skal du tage Numient

- Tag altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, må du spørge lægen eller apotekspersonalet
- Din læge vil fortælle dig, præcis hvor mange Numient-kapsler, du skal tage hver dag
- Hvis du aldrig har fået levodopa før, er den normale startdosis for Numient én 95 mg kapsel tre gange om dagen i tre dage. Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan din læge øge din dosis på dag fire
- Hvis du har fået levodopa før, vil din læge bestemme den relevante startdosis ud fra din aktuelle levodopa-dosis
- Numient skal tages cirka hver 6. time, højst 5 gange om dagen
- Tag denne medicin ad mundvejen med et glas vand. **Du skal** sluge dine kapsler hele. **Undlad at** brække, knuse eller tygge kapslerne

- Hvis du har svært ved at synke en kapsel, kan denne medicin også administreres ved forsigtigt at åbne kapslen og drysse hele indholdet ud på en lille mængde blød mad (f.eks. 2 spiseskefulde), såsom æblemos, yoghurt eller budding. Medicin/mad-blandingen må ikke opvarmes, og kapslens indhold må ikke drysses ud på varm mad. Slug medicin/mad-blandingen helt og med det samme uden at tygge, og undlad at opbevare den til senere brug
- Tag kapslerne med jævne mellemrum i henhold til lægens anvisninger
- Du må ikke ændre de tidspunkter, hvor du tager dine kapsler eller tage anden medicin for Parkinsons sygdom uden først at spørge din læge. Du må ikke tage Numient-kapsler med mindre end 4 timers mellemrum
- Numient kan tages med eller uden mad. Undgå at tage kapslerne med et måltid med et højt fedt- eller proteinindhold, da dette vil forsinke den tid, som det tager, før lægemidlet virker.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du mener, at Numients virkning er for stærk eller for svag, eller hvis du oplever eventuelle bivirkninger
- Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, kan din læge enten øge eller mindske din dosis og justere din doseringshyppighed

Hvis du har taget for meget Numient

Hvis du har taget for meget Numient (eller nogen har indtaget Numient ved et uheld), skal du straks spørge lægen eller apotekspersonalet til råds. Hvis du udsættes for en overdosis, kan du blive forvirret eller ophidset, og din puls kan være langsommere eller hurtigere end normalt.

Hvis du har glemt at tage en dosis Numient

Tag den, lige så snart du husker det, medmindre tiden næsten er inde til at tage den næste dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag de resterende doser på det rigtige tidspunkt.

Hvis du holder op med at tage Numient

Du må ikke holde op med at tage eller ændre din dosis Numient uden at tale med din læge først, selv hvis du føler dig bedre tilpas.

Hold ikke op med at tage Numient meget pludseligt

Det kan forårsage muskelproblemer, feber og psykiske ændringer.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du udsættes for nogen af følgende symptomer under din behandling med Numient, **skal du straks søge læge**:

- Blødning i maven eller tarmene, der kan ses som blod i afføringen eller mørk afføring
- En allergisk reaktion, der kan udmønte sig i nældefeber, kløe, udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals. Det kan give problemer med at trække vejret eller sluge
- Dine muskler bliver meget stive eller udsættes for kraftige trækninger, du får rystelser, er ophidset eller forvirret, har feber, høj puls eller store udsving i blodtrykket. Disse kan være symptomer på malignt neuroleptikasyndrom (MNS, en sjælden alvorlig bivirkning på medicin, der anvendes til behandling af sygdomme i centralnervesystemet) eller rhabdomyolysis (en sjælden alvorlig muskelsygdom)

Andre mulige bivirkninger:

Meget almindelig (kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

- Føler sig syg i maven (kvalme)

Almindelig (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- Vægttab
- Se eller høre ting, som ikke er virkelige, depression, angst, somnolens (kraftig døsighed), svært ved at falde i søvn og/eller sove videre, unormale drømme, forvirring, nedsat hukommelse og tænkefærdigheder
- Vridning og gentagne bevægelser eller unormal kropsholdning forårsaget af ufrivillige muskelsammentrækninger (dystoni), unormale ufrivillige bevægelser (dyskinesi), "tænd- og sluk"-fænomen (det tidspunkt, hvor din medicin virker, men pludselig begynder ikke længere at styre dine symptomer), forværring af Parkinsons sygdom, unormal gang, svimmelhed, kraftig søvnighed, prikken eller prikkende fornemmelse i dine arme og/eller ben, rysten, hovedpine
- Uregelmæssig hjerterytme
- Højt blodtryk, unormalt lavt blodtryk, når du står op
- Kortåndethed
- Abdominal smerte, forstoppelse, diarré, mundtørhed, opkastning
- Hedeture, sveder kraftigt, udslæt
- Muskelspasmer
- Faldeuheld
- Hævelse i arme og/eller ben
- Brystsmerter, der ikke skyldes hjertesygdom
- Styrketab, træthed

Ikke almindelig (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- Melanom (en type hudkræft)
- Anæmi (lavt antal røde blodlegemer)
- Sænket appetit, vægtforøgelse
- Psykotisk episode, ophidselse
- Impulskontrol (se nedenfor)
- Pludselige søvnanfald, urolige ben-syndrom (ubehagelige fornemmelser i benene og trang til at flytte dem), svært ved at åbne munden, kramper
- Dobbeltsyn, forstørrede pupiller, sløret syn
- Dunkende hjerteslag
- Besvimelse, blodprop eller inflammation i et blodkar
- Blødning i maven eller tarmene, mavesårssygdom, synkebesvær, fordøjelsesbesvær, usædvanlig smag i munden, brændende fornemmelse på tungen, kraftig tarmluft (flatulens)
- En allergisk reaktion, der kan omfatte nældefeber, kløe, udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge eller hals, problemer med at trække vejret eller synke
- Vandladningsbesvær
- Generel utilpashed
- Øgede niveauer af sukker, urinsyre og/eller leverenzymmer i blodet
- Anormale nyrefunktionstests og/eller blod i urinen

Du kan også opleve følgende bivirkninger:

- Manglende evne til at modstå trangen til at udføre en handling, der kunne være skadelig, f.eks.:
 - Stærk trang til at spille for meget trods alvorlige personlige eller familiemæssige konsekvenser
 - Ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, som du eller andre er meget bekymret over, for eksempel en øget seksualdrift
 - Overdrevne ukontrollerbare indkøbs- og forbrugsvaner
 - Overspisning (spiser store mængder mad på kort tid) eller tvangsspisning (spiser mere mad end normalt og mere end nødvendigt for at tilfredsstille din sult)

Fortæl din læge, hvis du oplever nogle af disse adfærdsmønstre. Denne vil drøfte forskellige måder at håndtere eller reducere symptomerne på.

Følgende bivirkninger er også rapporteret, men chancen for, at de vil forekomme, kendes ikke:

- Lavt antal blodlegemer (hvide blodlegemer, trombocytter)
- Stofmisbrug af visse lægemidler, der anvendes til at behandle Parkinsons sygdom
- Selvmordsforsøg, desorienteret, øgede seksuelle følelser
- Svære langvarige unormale øjenbevægelser, Horners syndrom (hængende øjenlåg, lille pupil og nedsat svedafsondring på den ene side af ansigtet), trækninger i øjenlåg
- Unormal vejrtrækning
- For meget eller mørkfarvet spyt, tænderskæren, hikke
- Hårtab, udslæt (inklusive et alvorligt udslæt betegnet Henoch-Schönleins purpura), mørkfarvet sved

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Numient utilgængeligt for børn.

Opbevares under 30 °C. Opbevar lægemidlet i den originale emballage for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og på flasken efter EXP (anv. inden). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned. Anvendes i løbet af 90 dage efter flaskens åbning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Numient indeholder

- De aktive stoffer i Numient er levodopa og carbidopa
 - Hver 95 mg/23,75 mg kapsel med modificeret udløsning, hård, indeholder 95 mg levodopa og 23,75 mg carbidopa (som monohydrat)
 - Hver 145 mg/36,25 mg kapsel med modificeret udløsning, hård, indeholder 145 mg levodopa og 36,25 mg carbidopa (som monohydrat)
 - Hver 195 mg/48,75 mg kapsel med modificeret udløsning, hård, indeholder 195 mg levodopa og 48,75 mg carbidopa (som monohydrat)
 - Hver 245 mg/61,25 mg kapsel med modificeret udløsning, hård, indeholder 245 mg levodopa og 61,25 mg carbidopa (som monohydrat)
- De øvrige indholdsstoffer er cellulose, mikrokrySTALLinsk, mannitol, vinsyre, ethylcellulose, hypromellose, natriumstivelsesglycolat, natriumlaurylsulfat, povidon, talkum, methacrylsyre – methyl- methacrylatcopolymerer (1:1), methacrylsyre – methyl methacrylatcopolymerer (1:2), triethylcitrat, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat
- Ingredienserne i den hårde kapselskal er indigocarmin (E132) lake, gul jernoxid (E172), titandioxid (E171) og gelatin

- Ingredienserne i blækket er SB-6018 blå blæk, shellak (E904), propylenglycol og indigocarmin (E132) lake

Udseende og pakningsstørrelser

Numient er en hård kapsel med modificeret udløsning.

95 mg/23,75 mg: hård kapsel med modificeret udløsning

Hvid krop og en blå hætte på 18×6 mm påtrykt "IPX066" og "95" med blå blæk.

145 mg/36,25 mg: hård kapsel med modificeret udløsning

Lyseblå krop og en blå hætte på 19×7 mm påtrykt "IPX066" og "145" med blå blæk.

195 mg/48,75 mg: Hård kapsel med modificeret udløsning

Gul krop og en blå hætte på 24×8 mm påtrykt "IPX066" og "195" med blå blæk.

245 mg/61,25 mg: Hård kapsel med modificeret udløsning

Blå krop og en blå hætte på 23×9 mm påtrykt "IPX066" og "245" med blå blæk.

Numient-kapslerne leveres i plastflasker med et tørremiddel og et plastiklåg. De findes i flasker med 25, 100 eller 240 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.