

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Numient 95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κάθε καψάκιο περιέχει 95 mg λεβοντόπα και 23,75 mg καρβιντόπα (ως μονοϋδρική)

145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κάθε καψάκιο περιέχει 145 mg λεβοντόπα και 36,25 mg καρβιντόπα (ως μονοϋδρική)

195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κάθε καψάκιο περιέχει 195 mg λεβοντόπα και 48,75 mg καρβιντόπα (ως μονοϋδρική)

245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κάθε καψάκιο περιέχει 245 mg λεβοντόπα και 61,25 mg καρβιντόπα (ως μονοϋδρική)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ελεγχόμενης αποδέσμευσης, σκληρό καψάκιο

95 mg/23,75 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Λευκό σώμα και μπλε καπάκι 18 × 6 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «95» με μπλε μελάνι.

145 mg/36,25 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Ανοικτό μπλε σώμα και μπλε καπάκι 19 × 7 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «145» με μπλε μελάνι.

195 mg/48,75 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κίτρινο σώμα και μπλε καπάκι 24 × 8 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «195» με μπλε μελάνι.

245 mg/61,25 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Μπλε σώμα και μπλε καπάκι 23 × 9 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «245» με μπλε μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία ενήλικων ασθενών με νόσο του Πάρκινσον.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Numient συνιστάται να χορηγείται από το στόμα, περίπου κάθε 6 ώρες. Η δοσολογία αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περισσότερες από 5 φορές την ημέρα δεν συνιστάται.

Τα καψάκια κάθε συγκέντρωσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν από μόνα τους ή σε συνδυασμό με καψάκια με άλλες συγκεντρώσεις όπως απαιτείται. Η χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβοντόπα δεν έχει μελετηθεί.

Οι συστάσεις για τη δόση θα πρέπει να ακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και να προσαρμόζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Αρχική δόση και τιτλοδότηση σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη λεβοντόπα

Η δόση εφόδου είναι ένα καψάκιο που περιέχει 95 mg λεβοντόπα και 23,75 mg καρβιντόπα, τρεις φορές την ημέρα (TID) για τις πρώτες τρεις ημέρες. Αυτό μπορεί να αυξηθεί σε μια δόση ενός σκληρού καψακίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης που περιέχει 145 mg λεβοντόπα και 36,25 mg καρβιντόπα τρεις φορές ημερησίως από την 4η ημέρα της θεραπείας.

Περαιτέρω αυξήσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται με βάση την κλινική ανταπόκριση. Η ημερήσια δόση πρέπει να καθορίζεται με προσεκτική τιτλοδότηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρούνται στη χαμηλότερη δόση που απαιτείται για την επίτευξη του ελέγχου των συμπτωμάτων και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η δυσκινησία και η ναυτία.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με μια συνολική ημερήσια δόση μεγαλύτερη από 1.170 mg λεβοντόπας, όταν χορηγείται σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη λεβοντόπα.

Μετατροπή θεραπείας ασθενών από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπας/αναστολέα ντόπα-αποκαρβοξυλάσης (DDC) (καρβιντόπα ή βενσεραζίδη) στο Numient

Ως αποτέλεσμα των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του Numient, οι δόσεις και η συχνότητα δοσολογίας του Numient δεν είναι άμεσα ανταλλάξιμες με αυτές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπας/αναστολέα DDC (βλ. παράγραφο 5.2).

Όταν η θεραπεία των ασθενών μετατρέπεται αρχικά από φαρμακευτικά προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπας/αναστολέα DDC στο Numient, συνιστώνται οι κατευθυντήριες γραμμές μετατροπής δοσολογίας που παρέχονται στον Πίνακα 1 που συνιστώνται για την αρχική δόση.

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες γραμμές αρχικής μετατροπής από φαρμακευτικά προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπας/αναστολέα DDC στο Numient σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον.

Συνολική ημερήσια δόση της λεβοντόπας σε άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπα/αναστολέα DDC (mg)	Αρχική συνολική ημερήσια δόση του Numient (λεβοντόπα σε mg)	Προτεινόμενη αρχική δόση του Numient
400 έως 549	855	3 σκληρά καψάκια 95 mg/23,75 mg τρεις φορές την ημέρα
550 έως 749	1.140	4 σκληρά καψάκια 95 mg/23,75 mg τρεις φορές την ημέρα
750 έως 949	1.305	3 σκληρά καψάκια 145 mg/36,25 mg τρεις φορές την ημέρα
950 έως 1.249	1.755	3 σκληρά καψάκια 195 mg/48,75 mg τρεις φορές την ημέρα
≥ 1.250	2.340	4 σκληρά καψάκια 195 mg/48,75 mg τρεις φορές την ημέρα
	2.205	ή 3 σκληρά καψάκια × 245 mg/61,25 mg τρεις φορές την ημέρα

Όταν η θεραπεία των ασθενών μετατρέπεται αρχικά από άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπα/αναστολέα DDC συν αναστολείς κατεχολ-Ο-μεθυλικής τρανσφεράσης (COMT) (όπως η εντακαπόνη), στο Numient, οι κατευθυντήριες γραμμές μετατροπής δοσολογίας που παρέχονται στον Πίνακα 2 συνιστώνται για την αρχική δοσολογία.

Πίνακας 2: Οδηγίες για την αρχική μετατροπή από άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπα/αναστολέα DDC συν αναστολείς κατεχολ-Ο-μεθυλικής τρανσφεράσης (COMT) (όπως η εντακαπόνη), στο Numient σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον

Συνολική ημερήσια δόση λεβοντόπας (mg) σε λεβοντόπα/αναστολέα DDC/εντακαπόνη	Αρχική συνολική ημερήσια δόση του Numient (λεβοντόπα σε mg)	Προτεινόμενη αρχική δόση του Numient
400 έως 549	1.140	4 σκληρά καψάκια 95 mg/23,75 mg τρεις φορές την ημέρα ¹
550 έως 749	1.470	2 σκληρά καψάκια 245 mg/61,25 mg τρεις φορές την ημέρα
750 έως 949	1.755	3 σκληρά καψάκια 195 mg/48,75 mg τρεις φορές την ημέρα
950 έως 1.249	2.205	3 σκληρά καψάκια 245 mg/61,25 mg τρεις φορές την ημέρα
≥ 1.250	2.940	4 σκληρά καψάκια 245 mg/61,25 mg τρεις φορές την ημέρα

Κατά τη μετατροπή της θεραπείας των ασθενών από φαρμακευτικά προϊόντα με λεβοντόπα/αναστολέα DDC στο Numient, η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται ώστε να διατηρείται επαρκής έλεγχος των συμπτωμάτων. Η συχνότητα της δοσολογίας μπορεί να αλλάξει από τρεις φορές την ημέρα έως κατ' ανώτατο όριο πέντε φορές την ημέρα, εάν δεν παρατηρηθεί επαρκής συμπτωματικός έλεγχος. Σε μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα με τη χρήση δόσεων άνω των 2.450 mg λεβοντόπας και 612,5 mg καρβιντόπας που χορηγήθηκαν ως Numient.

Η τελική συνολική ημερήσια δόση της λεβοντόπας από το Numient είναι περίπου διπλάσια από εκείνη της τελικής συνολικής ημερήσιας δόσης της λεβοντόπας από δισκία άμεσης αποδέσμευσης, ενώ η τελική συνολική ημερήσια δόση της λεβοντόπας από το Numient είναι περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη από την τελική συνολική ημερήσια δόση της λεβοντόπας από το συνδυασμό λεβοντόπας/αναστολέα DDC/εντακαπόνης.

Μετατροπή της θεραπείας των ασθενών από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/αναστολέα DDC στο Numient

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/αναστολέα DDC, διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη μετατροπή στο Numient. Η αρχική συνολική ημερήσια δόση του Numient που περιγράφεται στον Πίνακα 1 παραπάνω μπορεί να μειωθεί κατά περίπου 30 % για τους ασθενείς που μετατρέπουν συγκεκριμένα τη θεραπεία τους από φαρμακευτικά προϊόντα ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/αναστολέα DDC στο Numient.

Συντήρηση

Επειδή η νόσος του Πάρκινσον είναι προοδευτική, συνιστώνται περιοδικές κλινικές αξιολογήσεις. Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται για κάθε ασθενή ανάλογα με την επιθυμητή θεραπευτική απόκριση.

Προσθήκη άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον

Η ελεγχόμενη αποδέσμευση λεβοντόπα/καρβιντόπα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Ωστόσο, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή της θεραπείας

Σποραδικές περιπτώσεις ενός συμπλέγματος συμπτωμάτων που μοιάζει με το κακώδες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS) έχουν συσχετιστεί με μειώσεις της δόσης και με διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβοντόπα/καρβιντόπα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά εάν απαιτείται απότομη μείωση ή διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος καψακίων λεβοντόπας/καρβιντόπας ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής λαμβάνει αντιψυχωσικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν απαιτηθεί γενική αναισθησία, το φαρμακευτικό προϊόν καψακίων λεβοντόπας/καρβιντόπας ελεγχόμενης αποδέσμευσης μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα ο ασθενής επιτρέπεται να λαμβάνει από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν η θεραπεία διακοπεί προσωρινά, θα πρέπει να χορηγηθεί η συνήθης δόση μόλις ο ασθενής μπορεί να λαμβάνει από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος λεβοντόπας/καρβιντόπας ελεγχόμενης αποδέσμευσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι επιπτώσεις της νεφρικής λειτουργίας στην κάθαρση της λεβοντόπας/καρβιντόπας είναι περιορισμένες (βλ. παράγραφο 5.2). Το Numient δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται να χορηγείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Numient δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται να χορηγείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαλακτοκομικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Numient σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Numient θα πρέπει να χορηγείται με ένα ποτήρι νερό και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας γεύμα καθυστερεί την απορρόφηση της λεβοντόπας κατά δύο ώρες. Περαιτέρω, τα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη γεύματα μπορεί να μειώσουν την κλινική ανταπόκριση μειώνοντας την απορρόφηση της λεβοντόπας (βλ.

παράγραφο 4.5). Συνεπώς, το Numient δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη. Το σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο και όχι να μασάται ή να συνθλίβεται, ώστε να διατηρηθεί η επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος λεβοντόπας/καρβιντόπας ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Εναλλακτικά, για τους ασθενείς που αντιμετωπίζουν δυσκολία στο να καταπίνουν το καψάκιο, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγηθεί με προσεκτικό άνοιγμα του καψακίου και προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του σε μια μικρή ποσότητα (π.χ. 2 κουταλιές της σούπας) μαλακής τροφής, όπως σάλτσα μήλου, γιαούρτι ή κρέμα. Το μίγμα φαρμακευτικού προϊόντος/τροφής θα πρέπει να καταποθεί πλήρως και άμεσα, χωρίς μάζημα και να μην φυλαχθεί για μελλοντική χρήση της. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η θερμότητα ενδέχεται να μεταβάλει τις ιδιότητες του φαρμακευτικού προϊόντος. Συνεπώς, το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να θερμαίνεται ή να προστίθεται σε ζεστή τροφή.

Προϊόντα που περιέχουν θειικό σίδηρο θα πρέπει να χορηγούνται ξεχωριστά από τη λεβοντόπα/καρβιντόπα, με το μεγαλύτερο δυνατό χρονικό διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας.
- Φαιοχρωμοκύττωμα.
- Η συγχορήγηση με μη εκλεκτικούς αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO). Αυτοί οι αναστολείς πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ένα προηγούμενο ιστορικό κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου (NMS) ή/και μη τραυματική ραβδομυόλυση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στο ΚΝΣ και ψυχικές διαταραχές

Υπνηλία και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου

Η λεβοντόπα έχει συσχετιστεί με υπνηλία και επεισόδια αιφνίδιας έναρξης ύπνου (βλ. παράγραφο 4.7). Αιφνίδια πρόκληση ύπνου κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων, σε μερικές περιπτώσεις χωρίς την εμφάνιση προειδοποιητικών σημείων, έχει αναφερθεί πολύ σπάνια. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για αυτό και να συμβουλεύονται να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.7). Ασθενείς που βίωσαν υπνηλία ή/και επεισόδιο αιφνίδιας έναρξης ύπνου πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών. Επιπλέον, μπορεί να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NMS)

Σποραδικές περιπτώσεις ενός συμπλέγματος συμπτωμάτων που μοιάζει με το NMS έχουν συσχετιστεί με μειώσεις της δόσης και με διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λεβοντόπα/καρβιντόπα. Το NMS είναι απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πυρετό ή υπερθερμία και μπορεί να συσχετιστεί με ραβδομυόλυση. Έχουν αναφερθεί νευρολογικά ευρήματα, που περιλαμβάνουν μυϊκή ακαμψία, ακούσιες κινήσεις, αλλαγές του επιπέδου συνείδησης, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, άλλες διαταραχές, όπως δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, εφίδρωση, υπέρταση ή υπόταση, εργαστηριακά ευρήματα όπως η αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης, η λευκοκυττάρωση, η μυοσφαιρινουρία και η αύξηση της μυοσφαιρίνης στον ορό. Συνεπώς, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν η δόση

της λεβοντόπας/καρβιντόπας μειώνεται απότομα ή διακόπτεται, ειδικά εάν ο ασθενής λαμβάνει αντιψυχωσικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Ψυχικές διαταραχές

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν νέα ή επιδείνωση της ψυχικής κατάστασης και συμπεριφορικές αλλαγές, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές και συμπεριλαμβάνουν όμοια με ψυχωτική και αυτοκτονική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεβοντόπα ή μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσης της λεβοντόπας. Αυτές οι ανώμαλες σκέψεις και συμπεριφορές μπορεί να αποτελούνται από μία ή περισσότερες ποικιλίες εκδηλώσεων που συμπεριλαμβάνουν το άγχος, την κατάθλιψη, τον παρανοϊκό ιδεασμό, τις ψευδαισθήσεις, τις παραισθήσεις, τη σύγχυση, την όμοια με ψυχωτική συμπεριφορά, τον αποπροσανατολισμό, την επιθετική συμπεριφορά, την διέγερση και το παραλήρημα.

Ασθενείς με μείζονα ψυχωσική διαταραχή ή ιστορικό ψυχωσικής διαταραχής θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή με τη λεβοντόπα/καρβιντόπα λόγω του κινδύνου επιδείνωσης της ψύχωσης. Επιπλέον, ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ψύχωσης μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον και μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της λεβοντόπας/καρβιντόπας. Η ταυτόχρονη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την επιδείνωση των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται ανταγωνιστές των D2 υποδοχέων (βλ. ενότητα 4.5).

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανάπτυξη διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων. Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να γνωρίζουν ότι τα συμπεριφορικά συμπτώματα των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων, που συμπεριλαμβάνουν παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, την αυξημένη γενετήσια ορμή, την υπερσεξουαλικότητα, τις ψυχαναγκαστικές δαπάνες ή αγορές, την άμετρη κατανάλωση φαγητού και την ψυχαναγκαστική κατανάλωση και το σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης, μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης ή/και άλλες ντοπαμινεργικές θεραπείες που περιέχουν λεβοντόπα. Συνιστάται επανέλεγχος της θεραπείας εάν παρουσιαστούν αυτά τα συμπτώματα.

Δυσκινήσιες

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λεβοντόπα προκαλούν δυσκινήσιες, που μπορεί να απαιτούν την προσαρμογή της θεραπείας. Η καρβιντόπα επιτρέπει να φτάσει περισσότερη λεβοντόπα στον εγκέφαλο και να σχηματιστεί περισσότερη ντοπαμίνη, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ορισμένες δυσμενείς αντιδράσεις στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της δυσκινήσιας. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για την εμφάνιση ή την εξέλιξη της δυσκινήσιας και η ρύθμιση των δόσεων της λεβοντόπας/καρβιντόπας αναλόγως.

Ορθοστατική υπόταση

Η λεβοντόπα/καρβιντόπα μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση. Η λεβοντόπα/καρβιντόπα θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περίπτωση παράλληλης χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση π.χ. αντι-υπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Γλαύκωμα

Ασθενείς με χρόνια γλαύκωμα ανοικτής γωνίας μπορούν να υποβάλλονται σε θεραπεία προσεκτικά με λεβοντόπα/καρβιντόπα, υπό την προϋπόθεση ότι η ενδοφθάλμια πίεση είναι καλά ελεγχόμενη και ο ασθενής παρακολουθείται προσεκτικά για οποιεσδήποτε αλλαγές στην ενδοφθάλμια πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μελάνωμα

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον έχουν υψηλότερο κίνδυνο (2 έως περίπου 6 φορές υψηλότερο) για ανάπτυξη μελανώματος, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το εάν ο αυξημένος κίνδυνος που παρατηρήθηκε οφειλόταν στην νόσο του Πάρκινσον ή σε άλλους παράγοντες, όπως τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον, είναι ασαφές.

Για τους λόγους που αναφέρθηκαν παραπάνω, συνιστάται στους ασθενείς και τους θεράποντες ιατρούς να παρακολουθούν συχνά για μελανώματα και σε τακτική βάση κατά τη χρήση της λεβοντόπας/καρβιντόπας, ιδίως σε ασθενείς με ύποπτες, αδιάγνωστες δερματικές βλάβες ή ιστορικό μελανώματος. Συνιστώνται περιοδικές εξετάσεις του δέρματος από κατάλληλα καταρτισμένα άτομα (π.χ., δερματολόγους).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη και αιματοκρίτης έχουν παρατηρηθεί σε μακροχρόνια αγωγή με λεβοντόπα/καρβιντόπα. Συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της ηπατικής, αιμοποιητικής, καρδιαγγειακής και νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της παρατεινόμενης θεραπείας.

Τα σκευάσματα της λεβοντόπας/καρβιντόπας μπορεί να παρέχουν ψευδή θετικά αποτελέσματα εξετάσεων/δοκιμών για κετονικά σώματα, εάν μία λωρίδα δοκιμής χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό οποιασδήποτε κετονουρίας. Αυτή η αντίδραση δεν αλλάζει μετά το βρασμό του δείγματος των ούρων. Μπορεί να ληφθούν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μετά την εφαρμογή των μεθόδων οξειδάσης της γλυκόζης για γλυκοζουρία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η λεβοντόπα/ καρβιντόπα θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια, σοβαρή καρδιαγγειακή πάθηση ή πνευμονοπάθεια, βρογχικό άσθμα, νεφρική, ηπατική ή ενδοκρινική ασθένεια, ή ιστορικό πεπτικού έλκους (λόγω της δυνατότητας της ανώτερης γαστρεντερικής αιμορραγίας) και ιστορικό σπασμών.

Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση της λεβοντόπας/καρβιντόπας σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, οι οποίοι έχουν υπολειμματικές κολπικές, κομβικές ή κοιλιακές αρρυθμίες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της αρχικής ρύθμισης της δόσης.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης

Οι μη εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν καψακίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας (βλ. ενότητα 4.3).

Το Numient μπορεί να ληφθεί ταυτόχρονα με τη συνιστώμενη δόση ενός αναστολέα ΜΑΟ, που είναι εκλεκτικός αναστολέας για ΜΑΟ τύπου Β, όπως η σελεργιλίνη και η ρασαγιλίνη. Υπάρχει αναγνωρισμένη αλληλεπίδραση φαρμάκων της λεβοντόπας με αναστολείς ΜΑΟ εκλεκτικούς για τον τύπο Β που ενισχύουν τις επιδράσεις της λεβοντόπας. Ο συνδυασμός μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή ορθοστατική υπόταση.

Η δόση της λεβοντόπας μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί όταν προστίθεται ένας αναστολέας ΜΑΟ εκλεκτικός για τον τύπο Β. Οι ασθενείς θα πρέπει να διατηρούνται στη χαμηλότερη δόση που απαιτείται για την επίτευξη του ελέγχου των συμπτωμάτων και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2, βενζοδιαζεπίνες και ισονιαζίδη

Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2 (π.χ., φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες, ρισπεριδόνη), βενζοδιαζεπίνες και ισονιαζίδη μπορεί να μειώσουν τις θεραπευτικές επιδράσεις της λεβοντόπας. Ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μαζί με λεβοντόπα/καρβιντόπα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τυχόν απώλεια της θεραπευτικής απόκρισης.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η υπέρταση και η δυσκινησία, που προκύπτουν από την ταυτόχρονη χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και λεβοντόπας/καρβιντόπας.

Αντιυπερτασικά

Έχει παρουσιαστεί συμπτωματική ορθοστατική υπόταση όταν προστίθενται συνδυασμοί λεβοντόπας και αναστολέα αποκαρβοξυλάσης στη θεραπεία ασθενών που ήδη λαμβάνουν συγκεκριμένα αντιυπερτασικά. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη φάση τιτλοδότησης της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας.

Αντιχολινεργικά

Τα αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να λειτουργήσουν συνεργικά με τη λεβοντόπα, ώστε να βελτιωθεί ο τρόμος. Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί ωστόσο να προκαλέσει επιδείνωση των ακούσιων-κινητικών διαταραχών. Τα αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσουν την επίδραση της λεβοντόπας, λόγω καθυστερημένης απορρόφησης. Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λεβοντόπας.

Φαινυτοΐνη και παπαβερίνη

Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της λεβοντόπας στη νόσο του Πάρκινσον έχουν αντιστραφεί από τη φαινυτοΐνη και την παπαβερίνη. Ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μαζί με λεβοντόπα/καρβιντόπα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τυχόν απώλεια της θεραπευτικής απόκρισης.

Αναστολείς COMT

Η επίδραση της συγχορήγησης του προϊόντος καψακίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης της λεβοντόπας/καρβιντόπας και των αναστολέων COMT όπως η εντακαπόνη, δεν έχει μελετηθεί. Η προσθήκη της εντακαπόνης στη λεβοντόπα/καρβιντόπα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπας κατά 30 %. Η δόση του φαρμακευτικού προϊόντος καψακίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί με τη συγχορήγηση των αναστολέων COMT.

Σιδηρούχα άλατα

Η λεβοντόπα/καρβιντόπα και τα σιδηρούχα άλατα ή οι πολυβιταμίνες που περιέχουν άλατα σιδήρου θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή. Τα σιδηρούχα άλατα μπορεί να σχηματίσουν χηλικές ενώσεις με τη λεβοντόπα και την καρβιντόπα. Προϊόντα που περιέχουν θειικό σίδηρο και λεβοντόπα/καρβιντόπα θα πρέπει να χορηγούνται ξεχωριστά από τη λεβοντόπα/καρβιντόπα με το μεγαλύτερο δυνατό χρονικό διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπίδραση με το αλκοόλ

In vivo, η συγχορήγηση του Numient με έως 40 % κατ' όγκο προς όγκο (v/v) αλκοόλ δεν οδηγεί σε απόρριψη της δόσης της λεβοντόπας ή της καρβιντόπας.

Αλληλεπιδράσεις με το φαγητό

Σε υγιείς ενήλικες, η από του στόματος χορήγηση του Numient με γεύματα υψηλών λιπαρών, υψηλής θερμιδικής αξίας, μείωσε την C_{max} της λεβοντόπας κατά 21%, ενώ η συνολική έκταση της απορρόφησης της λεβοντόπας (AUC_{inf}) ήταν παρόμοια (αύξηση κατά 13 %) με αυτή που παρατηρήθηκε σε κατάσταση νηστείας (βλ. παράγραφο 5.2). Η χορήγηση με γεύματα υψηλών λιπαρών, υψηλής θερμιδικής αξίας καθυστερεί την απορρόφηση της λεβοντόπας μέχρι και 2 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά τη χορήγηση του περιεχομένου των σκληρών καψακίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, με σκόρπισμα πάνω σε μικρή ποσότητα (π.χ. 2 κουταλιές της σούπας) μαλακών τροφίμων όπως η σάλτσα μήλου, το γιαούρτι ή η κρέμα, ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της λεβοντόπας ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε κατάσταση νηστείας.

Η λεβοντόπα ανταγωνίζεται ορισμένα αμινοξέα για τη μεταφορά και συνεπώς γεύματα υψηλής πρωτεΐνης μπορεί να απορροφούν την απορρόφηση της λεβοντόπας.

Επίδραση της λεβοντόπας και της καρβιντόπας στο μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Επιδράσεις αναστολής ή επαγωγής της λεβοντόπας και καρβιντόπας δεν έχουν διερευνηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση λεβοντόπας/καρβιντόπας σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Numient δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν τα οφέλη για τη μητέρα αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η καρβιντόπα απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων, αλλά δεν είναι γνωστό εάν η καρβιντόπα ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Σε μια μελέτη μίας θηλάζουσας μητέρας με νόσο του Πάρκινσον, αναφέρθηκε απέκκριση της λεβοντόπας στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για τις επιδράσεις της λεβοντόπας/καρβιντόπας ή των μεταβολιτών τους στα νεογνήνητα/βρέφη. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Numient.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της λεβοντόπας ή καρβιντόπας στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις της λεβοντόπας στη γονιμότητα αξιολογήθηκαν σε μελέτες με ποντίκια (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η λεβοντόπα μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η υπνηλία και ζάλη, που έχουν αναφερθεί με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν καψακίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα ορισμένων ασθενών στην οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν καψακίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας και παρουσιάζουν υπνηλία ή και αιφνίδια επεισόδια ύπνου, πρέπει να ενημερώνονται ώστε να απέχουν από την οδήγηση ή την ενασχόληση με δραστηριότητες όπου η μειωμένη εγρήγορση θα μπορούσε να θέσει αυτούς ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανών), έως ότου αυτά τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια και η υπνηλία υποχωρήσουν (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Numient ήταν η ναυτία, που εμφανίστηκε σε ποσοστό περίπου 12 % όλων των ασθενών, η ζάλη, ο πονοκέφαλος και η δυσκινησία, που εμφανίστηκαν το κάθε ένα σε περίπου 8 % όλων των ασθενών και η αϋπνία, που εμφανίστηκε σε περίπου 6 % όλων των ασθενών. Σοβαρά συμβάματα γαστρεντερικής αιμορραγίας (όχι συχνά) και αλλεργικού οιδήματος (όχι συχνά) αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Numient. Ένα σύμπλεγμα συμπτωμάτων που μοιάζουν με νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο και ραβδομύλωση μπορεί να παρουσιαστεί με τα φαρμακευτικά προϊόντα με λεβοντόπα/καρβιντόπα, αν και δεν έχουν εντοπιστεί περιπτώσεις στις κλινικές μελέτες με Numient.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα (Πίνακας 3). Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την κλινική ανάπτυξη του Numient			
Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές ^{a)}
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			Μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4)	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αναιμία	Ακακκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μείωση του βάρους	Μειωμένη όρεξη, αύξηση σωματικού βάρους	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Νοητικές διαταραχές, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη (βλ. παράγραφο 4.5), άγχος, μη φυσιολογικά όνειρα, αϋπνία	Ψυχωσικό επεισόδιο, διαταραχή ελέγχου παρορμήσεων (βλ. παράγραφο 4.4), διέγερση	Απόπειρα αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.4), αποπροσανατολισμός, σύνδρομο απορύθμισης ντοπαμινεργικών, ευφορία, αυξημένη γενετήσια ορμή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Δυστονία, ταχεία διακοπή αντανάκλασης ακινητικών και χορειοαθετωσικών κινήσεων κατά τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον, δυσκινησία, υπνηλία, διαταραχές βάδισης, ζάλη, επιδείνωση της νόσου του Πάρκινσον, παραισθησία, κεφαλαλγία, τρόμος	Σπασμοί, αιφνίδια έναρξη ύπνου (βλ. παράγραφο 4.4), τρισμός, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4), αταξία
Οφθαλμικές διαταραχές			Θολή όραση, διπλωπία, μυδρίαση,	Κρίσεις περιστροφής οφθαλμικών βολβών, ενεργοποίηση λανθάνοντος συνδρόμου Horner, βλεφαρόσπασμος
Καρδιακές διαταραχές		Διαταραχές καρδιακού ρυθμού ^{b)} (βλ. παράγραφο 4.4)	Αίσθηση παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9), υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.5)	Συγκοπή, θρομβοφλεβίτιδα	

	Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την κλινική ανάπτυξη του Numient			
Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές ^{a)}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια		Ανωμαλίες στην αναπνοή, βραχνάδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία, έμετος	Γαστρεντερική αιμορραγία, πεπτικό έλκος (βλ. παράγραφο 4.4), δυσφαγία, δυσπεψία, δυσγευσία, γλωσσοδυνία, μετεωρισμός	Σκούρο σάλιο, τριγμός των οδόντων, λόξυγκας, σιελόρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνψεις, υπεριδρωσία, εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.3)	Αλλεργικά δίδημα, κνησμός (βλ. παράγραφο 4.3)	Πορφύρα Henoch-Schonlein, κνίδωση (βλ. παράγραφο 4.3), τριχόπτωση, εξάνθημα, σκουρόχρωμος ιδρώτας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Επίσχεση ούρων	Σκούρα ούρα, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πτώση, περιφερικό οίδημα, μη καρδιακός πόνος στο στήθος, αδυναμία, κόπωση	Αίσθημα κακουχίας	
Παρακλινικές εξετάσεις			Αυξημένα AST, ALT, LDH, χολερυθρίνη, σάκχαρο αίματος, κρεατινίνη, ουρικό οξύ; Μειωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη; Αίμα στα ούρα	Αυξημένο άζωτο ουρίας, αλκαλικές φωσφατάσες; θετική δοκιμή Coomb's, λευκοκύτταρα και βακτήρια στα ούρα

- α) Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν παρατηρηθεί στην κλινική ανάπτυξη του Numient, αλλά αναφέρθηκαν για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα λεβοντόπας/καρβιντόπας.
- β) Συνδυασμένος όρος που περιλαμβάνεται η κολπική μαρμαρυγή, ο κολπικός πτερυγισμός, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ο σκελικός αποκλεισμός, το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, η βραδυκαρδία και η ταχυκαρδία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιφνίδια έναρξη ύπνου

Το Numient έχει συσχετιστεί με υπνηλία και έχει συσχετιστεί πολύ σπάνια με υπερβολική ημερήσια υπνηλία και αιφνίδια επεισόδια έναρξης ύπνου.

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Παθολογική χαρτοπαιξία, αυξημένη γενετήσια ορμή, υπερσεξουαλικότητα, ψυχαναγκαστικές δαπάνες ή αγορές, άμετρη κατανάλωση φαγητού και ψυχαναγκαστική κατανάλωση και σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης, μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αγωνιστές ντοπαμίνης ή/και άλλες ντοπαμινεργικές θεραπείες που περιέχουν λεβοντόπα (βλ. παράγραφος 4.4).

Εργαστηριακές τιμές

Περιπτώσεις ψευδούς διάγνωσης φαιοχρωμοκυττώματος έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα/καρβιντόπα. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ερμηνεία των επιπέδων των κατεχολαμινών και των μεταβολιτών τους στο πλάσμα και τα ούρα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με λεβοντόπα ή λεβοντόπα/καρβιντόπα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιβάλλεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Τα οξεία συμπτώματα της υπερδοσολογίας του αναστολέα λεβοντόπας/DDC μπορεί να αναμένεται ότι θα προκύψουν από τη ντοπαμινεργική υπερδιέγερση. Δόσεις λίγων γραμμαρίων μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές του ΚΝΣ, με αυξανόμενη πιθανότητα καρδιαγγειακών διαταραχών (π.χ. υπόταση, ταχυκαρδία κόλπων) και πιο σοβαρά ψυχιατρικά προβλήματα σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερδοσολογία λεβοντόπας μπορεί να προκαλέσει συστηματικές επιλοκές, δευτερογενής της ντοπαμινεργικής υπερδιέγερσης.

Θεραπεία

Αντιμετώπιση της οξείας υπερδοσολογίας με σκευάσματα λεβοντόπας/DDC είναι η ίδια με τη διαχείριση της οξείας υπερδοσολογίας με λεβοντόπα. Η πυριδοξίνη δεν είναι αποτελεσματική στην αναστροφή των δράσεων αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος συνδυασμού. Θα πρέπει να παράσχεται ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την ανάπτυξη αρρυθμιών. Εάν απαιτείται, να χορηγεί την κατάλληλη αντιαρρυθμική θεραπεία. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από το εθνικό κέντρο δηλητηριάσεων όπου διατίθεται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιπαρκινσονικά φάρμακα, ντοπαμινεργικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: N04BA02

Μηχανισμός δράσης

Η λεβοντόπα είναι ένα πρόδρομος της ντοπαμίνης και χορηγείται ως θεραπεία αντικατάστασης της ντοπαμίνης στη νόσο του Πάρκινσον.

Η καρβιντόπα είναι ένα περιφερειακός αναστολέας της αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών αμινοξέων. Αποτρέπει το μεταβολισμό της λεβοντόπας σε ντοπαμίνη στην περιφερική κυκλοφορία, εξασφαλίζοντας ότι ένα υψηλότερο ποσοστό της δόσης φθάνει στον εγκέφαλο, όπου η ντοπαμίνη ασκεί θεραπευτικά αποτελέσματα. Μια χαμηλότερη δόση λεβοντόπας μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν συγχρησιμοποιείται με καρβιντόπα, μειώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα των περιφερικών παρενεργειών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όταν η λεβοντόπα χορηγείται από το στόμα, αποκαρβοξυλιώνεται ταχέως σε ντοπαμίνη σε εξωεγκεφαλικούς ιστούς, έτσι ώστε μόνο ένα μικρό τμήμα μιας δεδομένης δόσης να μεταφέρεται αμετάβλητο στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για αυτό το λόγο, απαιτούνται μεγάλες δόσεις λεβοντόπας για την κατάλληλη θεραπευτική επίδραση και αυτές μπορεί συχνά να συνοδεύονται από ναυτία και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, μερικές από τις οποίες οφείλονται στην ντοπαμίνη που σχηματίζεται στους εξωεγκεφαλικούς ιστούς.

Η καρβιντόπα αναστέλλει την αποκαρβοξυλίωση της περιφερικής λεβοντόπας. Δεν διασχίζουν το φράγμα αίματος-εγκεφάλου και δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό της λεβοντόπας εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επειδή η δραστηριότητα της αναστολής της αποκαρβοξυλάσης περιορίζεται στους εξωεγκεφαλικούς ιστούς, η χορήγηση της καρβιντόπας με λεβοντόπα καθιστά περισσότερο διαθέσιμη τη λεβοντόπα για χορήγηση στον εγκέφαλο. Η προσθήκη της καρβιντόπας στη λεβοντόπα μειώνει τις περιφερικές επιδράσεις (ναυτία, έμετος) λόγω αποκαρβοξυλίωσης της λεβοντόπας. Ωστόσο, η καρβιντόπα δεν μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στις κεντρικές δράσεις της λεβοντόπας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε λεβοντόπα με νόσο του Πάρκινσον
APEX-PD*

Η αποτελεσματικότητα του Numient σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο της νόσου του Πάρκινσον αποδείχθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σταθερής δόσης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 30 εβδομάδων κλινική δοκιμή σε 381 ασθενείς οι οποίοι είχαν μέση διάρκεια νόσου 1 έτους και περιορισμένη ή καμία προηγούμενη έκθεση σε λεβοντόπα και αγωνιστές ντοπαμίνης. Οι ασθενείς συνέχισαν το σταθερό συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν κατά της νόσου του Πάρκινσον. Οι επιλέξιμοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1:1) σε εικονικό φάρμακο ή μία από τις τρεις σταθερές δόσεις λεβοντόπας/καρβιντόπας των 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg ή 390 mg/97,5 mg, τρεις φορές την ημέρα. Οι ασθενείς δεν είχαν τη δυνατότητα να λάβουν συμπληρωματική λεβοντόπα ή αναστολείς κατεχολ-Ο-μεθυλ τρανσφεράσης (COMT). Οι ασθενείς που έλαβαν το ελεγχόμενο αποδέσμευσης φαρμακευτικό προϊόν λεβοντόπας/καρβιντόπας ξεκίνησαν τη έναρξη της θεραπείας με 95 mg λεβοντόπα/23,75 mg καρβιντόπα, τρεις φορές την ημέρα (TID). Η δόση αυξήθηκε ξεκινώντας από την Ημέρα 4 και η υψηλότερη δόση-στόχος (390 mg λεβοντόπα/97,5 mg καρβιντόπα, τρεις φορές την ημέρα) επιτεύχθηκε την Ημέρα 22.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της βαθμολογίας της Κλίμακας Αξιολόγησης της Νόσου του Πάρκινσον (UPDRS), Μέρος II (δραστηριότητες καθημερινής διαβίωσης), συν το Μέρος III της βαθμολογίας κινητικών λειτουργιών την εβδομάδα 30 ή κατά τον πρόωρο τερματισμό. Κάθε μία από τα τρεις θεραπείες ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο με βάση το πρωταρχικό μέτρο (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία UPDRS Μέρος II συν Μέρος III την εβδομάδα 30 (ή σε πρόωρο τερματισμό) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση σε λεβοντόπα με νόσο του Πάρκινσον (APEX-PD)

Μέση βαθμολογία UPDRS (Μέρος II και Μέρος III) ^{α)}			
Θεραπεία	Αρχική τιμή (βάση αναφοράς) ^{β)}	Εβδομάδα 30 (ή σε πρόωρο τερματισμό)	Μεταβολή από την αρχική εξέταση στην εβδομάδα 30 (ή σε πρόωρο τερματισμό) ^{γ)}
Εικονικό φάρμακο	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg ^{δ)}	36,1	24,4	-11,7 ^{ε)}
Numient 245 mg ^{δ)}	38,2	25,3	-12,9 ^{ε)}
Numient 390 mg ^{δ)}	36,3	21,4	-14,9 ^{ε)}

α) Για την UPDRS, υψηλότερες βαθμολογίες καθορίζουν μεγαλύτερη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας

β) Όλες οι τιμές βασίζονται σε 361 ασθενείς από τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας που είχαν έγκυρες τιμές Τέλους της Μελέτης

γ) Οι αρνητικοί αριθμοί καταδεικνύουν βελτίωση σε σύγκριση με την αρχική τιμή

δ) Τρεις φορές την ημέρα

ε) Η P-τιμή είναι μικρότερη από 0,05 έναντι του εικονικού φαρμάκου

Ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Numient σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσου του Πάρκινσον έχουν αξιολογηθεί σε 2 διπλά τυφλά, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες: την παράλληλη μελέτη ADVANCE-PD (μελέτη IPX066-B09-02, 22 εβδομάδων) και τη διασταυρούμενη μελέτη ASCEND-PD (μελέτη IPX066-B-09-06 Μέρος 1, 11 εβδομάδων).

Σε αμφότερες τις μελέτες το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό του χρόνου «εκτός» κατά τη διάρκεια των ωρών εγρήγορσης. Τα κύρια δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν τον χρόνο «εκτός», τον χρόνο «εντός» χωρίς ενοχλητική δυσκινησία και βαθμολογία UPDRS Μέρος II+III. Στη μελέτη ADVANCE-PD, αξιολογήθηκε επίσης η κλινική συνολική εντύπωση μεταβολής.

ADVANCE-PD

Η μελέτη ADVANCE-PD ήταν μια μελέτη 22 εβδομάδων, που αποτελούταν από μία προσαρμογή της δόσης 3 εβδομάδων της προ της μελέτης θεραπείας με άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπα/καρβιντόπα, πριν από μια μετατροπή 6 εβδομάδων στο Numient. Έπειτα, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια διπλά τυφλή 13 εβδομάδων περίοδο θεραπείας της μελέτης είτε με βελτιστοποιημένη άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπα/καρβιντόπα είτε θεραπεία με Numient. Ένα σύνολο 471 ασθενών είχαν διατηρηθεί σε ένα σταθερό σχήμα τουλάχιστον 400 mg ανά ημέρα λεβοντόπας πριν από την έναρξη της δοκιμής. Η δοσολογία των συγχωρηγούμενων αντιπαρκινσονικών φαρμακευτικών προϊόντων διατηρήθηκε σταθερή. Οι ασθενείς δεν είχαν τη δυνατότητα να λάβουν συμπληρωματικά φαρμακευτικά προϊόντα με λεβοντόπα/καρβιντόπα ή αναστολείς κατεχολ-Ο-μεθυλ τρανσφεράσης (COMT) κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Ένα σύνολο 393 ασθενών (μέση ηλικία 63,2 ετών, 65 % άρρενες ασθενείς) τυχαιοποιήθηκαν.

ASCEND-PD

Η μελέτη ASCEND-PD ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά- τυφλή, 2-θεραπειών, 2-περιόδων μελέτη διασταύρωσης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 110 ασθενείς σε μια σταθερή αγωγή λεβοντόπας/καρβιντόπας/εντακαπόνης (LCE) που περιείχε τουλάχιστον 400 mg ανά ημέρα λεβοντόπας. Η ελάχιστη συχνότητα δοσολογίας ήταν τέσσερις φορές την ημέρα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της δοκιμής. Τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα κατά της νόσου

του Πάρκινσον διατηρήθηκαν σταθερά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η θεραπεία LCE μετατράπηκε σε Numient σε μια περίοδο 6 εβδομάδων. Μετά από αυτή την μετατροπή της δόσης, οι 91 ασθενείς της μελέτης (μέση ηλικία: 64,1 ετών, 75 % άρρενες ασθενείς) τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Numient ακολουθούμενη από προ της μελέτης LCE ή το αντίθετο. Κάθε δεδομένο αποτελεσματικότητας βασίζεται σε 84 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη με την εξαίρεση ενός ημερολογίου δεδομένων ασθενών που βασίζεται σε 83. Κάθε διπλά τυφλή περίοδος μελέτης διήρκεσε 2 εβδομάδες. Μεταξύ αυτών των περιόδων, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοικτής επισήμανσης θεραπεία με Numient διάρκειας 1 εβδομάδας.

Τα πιο συχνά καταγεγραμμένα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για τη νόσο του Πάρκινσον στους τυχαιοποιημένους ασθενείς ήταν οι αγωνιστές ντοπαμίνης (64 %) και οι αναστολείς MAO (37 %).

Αποτελέσματα

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης εμφανίζονται περιληπτικά στον Πίνακα 5.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Πίνακας 5: Κύρια αποτελέσματα μελετών σε προχωρημένη Νόσο του Πάρκινσον

Μελέτη	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (διασταυρούμενη)	
Αριθμός ασθενών				
N που εντάχθηκαν	471		110	
N σε μετατροπή	450		110	
N που τυχαιοποιήθηκαν	393		91	
N που ολοκλήρωσαν	368		84	
Χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένων ασθενών				
Ηλικία [έτη (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Διάρκεια PD [έτη (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Εκβάσεις				
Σκέλη μελέτης	Numient	IR L-ντόπα†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Δόση (mg), διάμεσος (εύρος)	1.330 (570, 5.390)	800 (400, 2.000)	1.495 (735, 4.900)	600 (400, 1.600)
Ποσοστό χρόνου «εκτός» *				
Αρχική τιμή, μέσος όρος	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Τελικό σημείο, μέσος όρος	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Διαφορά (95 % CI)	-5,8 % (-8,8, -2,7)		-8,6 % (-12,4, -4,7)	
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
Χρόνος «εκτός» (ώρες)*				
Αρχική τιμή, μέσος όρος	6,1	5,9	5,9	
Μεταβολή στο τελικό σημείο	2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Διαφορά (95 % CI)	-1,0 (-1,5, -0,5)		-1,4 (-2,1, -0,8)	
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
Χρόνος «εντός» χωρίς ενοχλητική δυσκινησία (ώρες)*				
Αρχική τιμή, μέσος όρος	10,0	10,1	9,8	
Μεταβολή στο τελικό σημείο	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Διαφορά (95 % CI)	1,0 (0,5, 1,5)		1,4 (0,7, 2,0)	
Τιμή p	0,0002		< 0,0001	
Βαθμολογία UPDRS _{II-III}				
Αρχική τιμή, μέσος όρος	32,3	32,4	32,0	
Μεταβολή στο τελικό σημείο	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Διαφορά (95 % CI)	-4,0 (-5,9, -2,0)		-2,6 (-4,8, -0,4)	
Τιμή p	< 0,0001		0,0233	
Αναλύσεις ασθενών με ανταπόκριση				
≥ 1 ώρα βελτίωση στον χρόνο «εκτός» (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)
Τιμή p	< 0,0001		0,0094	
CGI-C με μεγάλη βελτίωση (95 % CI)	40,0 % (33,2, 46,8)	13,7 % (8,8, 18,6)	Δ/Δ	Δ/Δ
Τιμή p	< 0,0001		Δ/Δ	

Συντμήσεις: CGI-C: κλινική συνολική εντύπωση μεταβολής από την αρχική τιμή, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, IR: άμεσες αποδέσμευσης, LCE: λεβοντόπα/καρβιντόπα/εντακαπόνη, L-ντόπα†: λεβοντόπα/καρβιντόπα, LS: ελάχιστα τετράγωνα, PD: νόσος του Πάρκινσον, SD: τυπική απόκλιση, Δ/Δ: δεν διατίθεται, ω: ώρες, ε: έτη.

*Στη μελέτη ADVANCE-PD χρησιμοποιήθηκε μοντέλο Ανάλυσης Συμμεταβλητότητας (ANCOVA) για το τέλος της μελέτης με τη θεραπεία και τα κέντρα ως τις πρωτεύουσες επιδράσεις και τον όρο διάδρασης για τη θεραπεία ανά κέντρο και αρχική τιμή ως συμμεταβλητές.

Τα δεδομένα στη μελέτη ASCEND-PD αναλύθηκαν με χρήση μίας πρότυπης ανάλυσης μεταβλητότητας μικτού μοντέλου. Η θεραπεία, η αλληλουχία και η περίοδος περιελήφθησαν ως σταθερές επιδράσεις, οι παράγοντες ενδο- και δια- των ασθενών περιελήφθησαν ως τυχαίες επιδράσεις. Δεν υπήρξε ένδειξη μεταφοράς επίδρασης περιόδου, αλληλουχίας στη μελέτη ASCEND-PD (τιμές p όλες > 0,10).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Numient σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της ιδιοπαθούς νόσου του Πάρκινσον (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

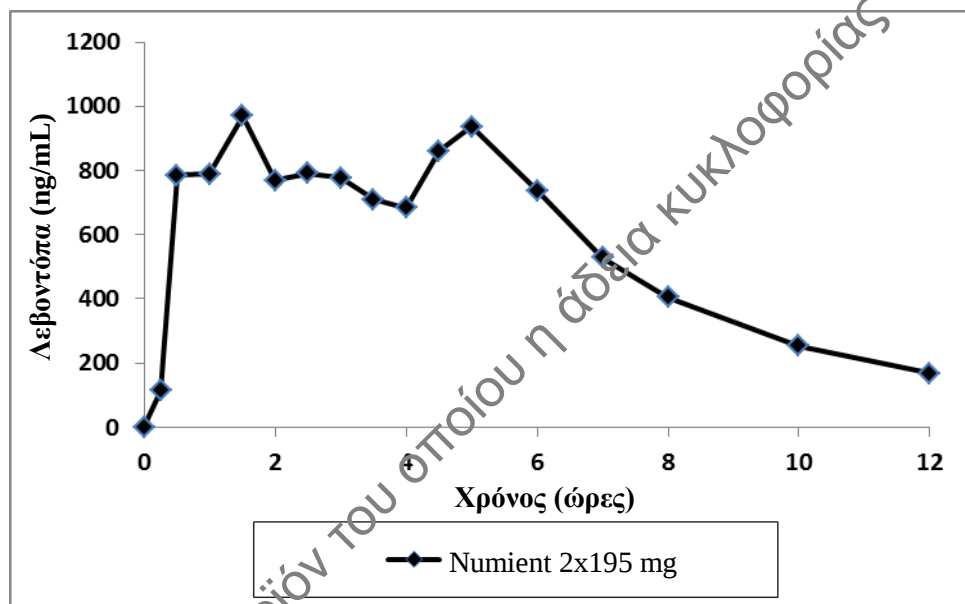
5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Λεβοντόπα

Η φαρμακοκινητική του Numient αξιολογήθηκε μετά από εφάπαξ δόσεις σε υγιή άτομα και μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον. Η φαρμακοκινητική μιας μονής δόσης σε υγιείς εθελοντές μετά από του στόματος χορήγηση 2 καψάκια Numient 195 mg λεβοντόπας/48,75 mg καρβιντόπας, παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1: Προφίλ μέσης συγκέντρωσης-χρόνου των συγκεντρώσεων της λεβοντόπας στο πλάσμα σε 22 ενήλικες μετά από μία εφάπαξ δόση 2 καψακίων Numient 195 mg λεβοντόπας/48,75 mg καρβιντόπας



Η βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπας από το Numient σε ασθενείς ήταν περίπου 70 % σε σχέση με την άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας. Για συγκρίσιμες δόσεις, το Numient οδηγεί σε μια μέγιστη συγκέντρωση της λεβοντόπας (C_{max}), η οποία είναι το 30 % της άμεσης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας. Μετά από μία αρχική τιμή αιχμής σε περίπου μία ώρα, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρήθηκαν για περίπου 4 έως 5 ώρες πριν μειωθούν. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε περίπου 4,5 ώρες. Σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, η φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων ήταν συγκρίσιμη με τη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης, δηλαδή υπήρξε ελάχιστη συσσώρευση της λεβοντόπας από το φαρμακευτικό προϊόν ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας.

Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς, η ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας είχε μειώσει τις διακυμάνσεις της συγκέντρωσης της λεβοντόπας στο πλάσμα με δείκτη διακύμανσης αιχμής προς κατώτερη τιμή 1,5 με ελάχιστη συσσώρευση της λεβοντόπας.

Καρβιντόπα

Μετά την από του στόματος χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος ελεγχόμενης αποδέσμευσης λεβοντόπας/καρβιντόπας, η μέγιστη συγκέντρωση έλαβε χώρα σε περίπου 3,5 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα της καρβιντόπας από αυτό το προϊόν σε σχέση με τη τα δισκία λεβοντόπας και καρδιντόπας ήταν περίπου 50 %.

Επίδραση της τροφής

Σε υγιείς ενήλικες, η από του στόματος χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος της λεβοντόπας/καρβιντόπας ελεγχόμενης αποδέσμευσης μετά από ένα γεύμα υψηλών λιπαρών, υψηλής θερμιδικής αξίας, μείωσε την C_{max} της λεβοντόπας κατά 21 %. Η συνολική έκταση της απορρόφησης της λεβοντόπας (AUC_{inf}) ήταν παρόμοια (αύξηση κατά 13 %) με αυτήν που παρατηρήθηκε σε κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας, καθυστερεί την απορρόφηση της λεβοντόπας έως 2 ώρες.

Μετά τη χορήγηση του περιεχομένου των σκληρών καψακίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης, με σκόρπισμα πάνω σε μικρή ποσότητα μαλακών τροφίμων όπως η σάλτσα μήλου, ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης της λεβοντόπας ήταν παρόμοια με αυτήν που παρατηρήθηκε σε κατάσταση νηστείας.

Η λεβοντόπα ανταγωνίζεται ορισμένα αμινοξέα για τη μεταφορά και συνεπώς γεύματα υψηλής πρωτεΐνης μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της λεβοντόπας.

Κατανομή

Λεβοντόπα

Η λεβοντόπα δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος μόνο σε μικρό βαθμό (10-30 %). Η λεβοντόπα διαπερνά το φραγμό αίματος-εγκεφάλου από τους δραστικούς μεταφορείς προς τα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα.

Καρβιντόπα

Η καρβιντόπα δεσμεύεται κατά περίπου 36 % στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η καρβιντόπα δεν διασχίζει το φράγμα αίματος-εγκεφάλου σε κλινικά σχετικές δόσεις.

Βιομετασχηματισμός

Λεβοντόπα

Η λεβοντόπα μεταβολίζεται εκτενώς σε διάφορους μεταβολίτες. Οι δύο κύριοι μεταβολικές οδοί είναι η αποκαρβοξυλίωση από την ντόπα-αποκαρβοξυλάση (DDC) και η Ο-μεθυλίωση από την κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT). Οι αμετάβλητες ποσότητες λεβοντόπας αντιστοιχούν σε λιγότερο από το 10 % της συνολικής απέκκρισης μέσω των ούρων. Η ημίσεια ζωή εξάλειψης της τερματικής φάσης της λεβοντόπας, η δραστική χαρακτηριστική ομάδα της αντιπαρκινσονικής δράσης, είναι περίπου 2 ώρες με την παρουσία της καρβιντόπας.

Καρβιντόπα

Η καρβιντόπα μεταβολίζεται σε δύο κύριους μεταβολίτες: α-μεθυλο-3-μεθοξυ-4-υδροξυφαινυλοπροπιονικό οξύ και α-μεθυλο-3, 4-διυδροξυ-φαινυλοπροπιονικό οξύ. Αυτοί οι δύο μεταβολίτες αποβάλλονται κυρίως στα ούρα αμετάβλητοι ή ως γλυκουρονίδιο. Οι αμετάβλητες ποσότητες λεβοντόπας αντιστοιχούν σε 30 % της συνολικής απέκκρισης μέσω των ούρων. Η ημίσεια ζωή εξάλειψης της τερματικής φάσης της καρβιντόπας είναι περίπου 2 ώρες.

Γραμμικότητα δόσης

Το Numient επιδεικνύει αναλογική με την δόση φαρμακοκινητική για την καρβιντόπα και τη λεβοντόπα, κατά το εύρος ισχύος δόσης της λεβοντόπας από 95 mg έως 245 mg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση της ανέπαφης λεβοντόπας αντιστοιχεί μόνο για το 10 % της κάθαρσης. Έτσι, η ανεπαρκής νεφρική λειτουργία μπορεί δυνητικά να έχει μικρή επίδραση στην έκθεση στη λεβοντόπα. Η λεβοντόπα/καρβιντόπα ελεγχόμενης αποδέσμευσης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη φαρμακοκινητική της λεβοντόπας και της καρβιντόπας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η λεβοντόπα/καρβιντόπα ελεγχόμενης αποδέσμευσης θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη φαρμακοκινητική της λεβοντόπας και της καρβιντόπας όταν χορηγείται ως Numient σε παιδιά.

Ηλικιωμένοι

Σε φαρμακοκινητικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς μετά από μια εφάπαξ δόση του Numient, η συστηματική έκθεση στη λεβοντόπα γενικά αυξήθηκε με την αύξηση της ηλικίας, με τις τιμές AUC να είναι, κατά μέσο όρο, περίπου 15 % υψηλότερες στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) από ότι στους νεότερους ασθενείς (<65 ετών).

Φύλο

Λεβοντόπα

Μετά από μια εφάπαξ δόση του Numient σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, η AUC του πλάσματος και η C_{max} της λεβοντόπας ήταν υψηλότερη στις γυναίκες από τους άνδρες (κατά μέσο όρο, 37 % για την AUC και 35 % για την C_{max}). Αυτές οι διαφορές εξηγούνται κυρίως από το χαμηλότερο σωματικό βάρος των γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Τόσο η λεβοντόπα όσο και οι συνδυασμοί καρβιντόπας και λεβοντόπας προκάλεσαν σπλαχνικές και σκελετικές δυσπλασίες σε κουνέλια.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αρσενικά ή θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ποντικούς, αρουραίους ή πιθήκους με μονοθεραπεία με λεβοντόπα ή σε συνδυασμό με καρβιντόπα. Ωστόσο, η λεβοντόπα έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει σε ήπιο βαθμό τη συμπεριφορά ζευγαρώματος των αρσενικών αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενα του καψακίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Μαννιτόλη

Τρυγικό οξύ

Αιθυλοκυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Νατριούχο άμυλο

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Ποβιδόνη

Ταλκ

Συμπολυμερή μεθακρυλικού οξέος - μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:1)

Συμπολυμερή μεθακρυλικού οξέος - μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:2)

Κιτρικό τριαιθύλιο

Διακαρμελλοζικό νάτριο

Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος του καψακίου

Λάκα ινδικοκαρμίνιου (E132)

Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E172)

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Ζελατίνη

Μελάνι

Μπλε μελάνι SB-6018

Shellac (E904)

Προπυλενογλυκόλη

Λάκα ινδικοκαρμίνιου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

90 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανής, λευκή, υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου φιάλη με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο. Αποξηραντικό περιλαμβάνεται στη φιάλη.

Μία φιάλη περιέχει 25, 100 ή 240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης .

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Numient 95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/15/1044/001 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/002 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/003 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/15/1044/004 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/005 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/006 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/15/1044/007 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/008 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/009 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

EU/1/15/1044/010 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/011 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/012 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
United Kingdom

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ/ΧΑΡΤΟΚΙΒΩΤΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Numient 95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
λεβοντόπα/καρβιντόπα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 95 mg λεβοντόπας και 23,75 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική).
Κάθε καψάκιο περιέχει 145 mg λεβοντόπας και 36,25 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
Κάθε καψάκιο περιέχει 195 mg λεβοντόπας και 48,75 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
Κάθε καψάκιο περιέχει 245 mg λεβοντόπας και 61,25 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.
Καταπίνετε ολόκληρο, μην το μασάτε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Μετά το άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιήστε εντός 90 ημερών.

Ανοιγμένο:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Numient 95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/001 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/002 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/003 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/004 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/005 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/006 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/007 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/008 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/009 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/010 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/011 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/012 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΦΙΑΛΗ/HDPE****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Numient 95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Numient 245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
λεβοντόπα/καρβιντόπα

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 95 mg λεβοντόπας και 23,75 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
Κάθε καψάκιο περιέχει 145 mg λεβοντόπας και 36,25 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
Κάθε καψάκιο περιέχει 195 mg λεβοντόπας και 48,75 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
Κάθε καψάκιο περιέχει 245 mg λεβοντόπας και 61,25 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.
Καταπίνετε ολόκληρο, μην το μασάτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Μετά το άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιήστε εντός 90 ημερών.
Ανοιγμένο:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο της Amneal Pharma

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Numient 95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/001 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/002 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/003 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/004 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/005 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/006 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/007 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/008 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/009 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

Numient 245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/15/1044/010 (25 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/011 (100 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)
EU/1/15/1044/012 (240 σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Numient 95 mg/23,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Numient 145 mg/36,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Numient 195 mg/48,75 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Numient 245 mg/61,25 mg σκληρά καψάκια ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Λεβοντόπα/Καρβιντόπα

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Numient και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Numient
3. Πώς να πάρετε το Numient
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Numient
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Numient και ποια η χρήση του

Το Numient περιέχει δύο διαφορετικά φάρμακα που ονομάζονται λεβοντόπα και καρβιντόπα σε ένα σκληρό καψάκιο.

- Η λεβοντόπα μετατρέπεται σε ένα υλικό που ονομάζεται «ντοπαμίνη» στον εγκέφαλό σας. Η ντοπαμίνη βοηθά στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου του Πάρκινσον.
- Η καρβιντόπα ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς της αποκαρβοξυλάσης των αρωματικών αμινοξέων». Βοηθά τη λεβοντόπα να λειτουργεί πιο αποτελεσματικά, επιβραδύνοντας την ταχύτητα με την οποία η λεβοντόπα διασπάται στον οργανισμό σας.

Το Numient χρησιμοποιείται για να βελτιώσει τα συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον στους ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Numient

Μην πάρετε το Numient:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λεβοντόπα ή την καρβιντόπα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- αν έχετε γλαύκωμα κλειστής γωνίας (μια οφθαλμική διαταραχή),
- αν έχετε φαιοχρωμοκύττωμα (ένα σπάνιο όγκο των επινεφριδίων),
- αν παίρνετε συγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης [μη εκλεκτικοί αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO)]. Πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αυτά

τα φάρμακα τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν ξεκινήσετε το Numient (βλ. επίσης «**Άλλα φάρμακα και το Numient**»),

- αν είχατε ποτέ κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS - μία σπάνια σοβαρή αντίδραση σε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών ψυχικών διαταραχών),
- αν είχατε ποτέ μη τραυματική ραβδομυόλυση (μια σπάνια μυϊκή διαταραχή).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Numient εάν έχετε, είχατε ποτέ ή εμφανίσατε:

- ξαφνικές τάσεις ύπνου ή εάν μερικές φορές αισθάνεστε ισχυρή υπνηλία
- οποιασδήποτε μορφής σοβαρή ψυχική διαταραχή, όπως η ψύχωση
- αίσθημα κατάθλιψης, αυτοκτονικές σκέψεις ή παρατήρηση ασυνήθιστων μεταβολών στη συμπεριφορά σας
- τρόμους, διέγερση, σύγχυση, πυρετό, ταχυπαλμία ή ευρείες διακυμάνσεις της αρτηριακής σας πίεσης ή παρατήρηση ακαμψίας ή έντονες σπασμωδικές κινήσεις στους μύες σας. Εάν συμβεί οτιδήποτε από αυτά, **επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας**
- μια πάθηση των ματιών που ονομάζεται χρόνιο γλαύκωμα ευρείας γωνίας, επειδή η δόση σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί και η πίεση στα μάτια σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθείται
- μελάνωμα ή ύποπτη δερματική βλάβη
- καρδιακή προσβολή, προβλήματα καρδιακών παλμών, κυκλοφορίας ή αναπνευστικά προβλήματα
- προβλήματα των νεφρών ή του ήπατος
- έλκος στο έντερό σας (ονομάζεται «έλκος δωδεκαδακτύλου» ή «πεπτικό έλκος»)
- ενδοκρινική (ορμονική) νόσο
- βρογχικό άσθμα
- ψυχαναγκαστική συμπεριφορά(ές)
- σπασμούς
- χαμηλή πίεση ή ζάλη κατά την έγερση
- νέες ή αυξημένες ανώμαλες κινήσεις του σώματος (δυσκινησία)

Εάν δεν είστε σίγουροι για το εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για σας, απευθυνθείτε στο γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Numient.

Εάν πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον γιατρό σας ότι χρησιμοποιείτε το Numient.

Διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η οικογένεια/ο φροντιστής σας παρατηρήσει ότι αναπτύσσετε παρορμήσεις ή «αυτάρτα» να συμπεριφέρεστε με τρόπους που είναι ασυνήθιστοι για σας ή δεν μπορείτε να αντισταθείτε στην παρόρμηση, την παρακίνηση ή τον πειρασμό να εκτελέσετε ορισμένες δραστηριότητες που θα μπορούσαν να βλάψουν τον εαυτό σας ή τους άλλους. Αυτές οι συμπεριφορές ονομάζονται διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και μπορεί να περιλαμβάνουν εθιστική χαρτοπαιξία, υπερβολική κατανάλωση φαγητού ή υπερβολικά έξοδα, μια ασυνήθιστα υψηλή σεξουαλική ορμή ή αύξηση σεξουαλικών σκέψεων ή συναισθημάτων. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να επανεξετάσει τις θεραπείες σας.

Εξετάσεις

Μπορεί να χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις της καρδιάς, του ήπατος, των νεφρών και των λειτουργιών των κυττάρων του αίματός σας κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με φάρμακα που περιέχουν λεβοντόπα /καρβιντόπα. Εάν χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις για το αίμα ή τα ούρα σας, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο ότι παίρνετε Numient. Αυτό πρέπει να το κάνετε επειδή το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Numient δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Numient σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και το Numient

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό γίνεται διότι άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Numient.

Μην πάρετε το Numient εάν έχετε πάρει ένα φάρμακο που ονομάζεται «μη εκλεκτικός αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ)» για τη θεραπεία της κατάθλιψης τις τελευταίες 14 ημέρες. Αυτά τα φάρμακα περιέχουν ισοκαρβοξαζίδιο και φενελζίνη. Εάν αυτό ισχύει για σας, μην πάρετε το Numient και ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για συμβουλές.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε τα παρακάτω φάρμακα:

- Άλλα φάρμακα για τη νόσο του Πάρκινσον, όπως τα «αντιχολινεργικά» (π.χ. ορφεναδρίνη τριεξυφαινιδύλη), εκλεκτικοί αναστολείς της ΜΑΟ-B (π.χ. σελεγιλίνη και ρασαγιλίνη) και έναν «αναστολέα COMT» (π.χ. εντακαπόνη)
- Ο θειικός σίδηρος (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αναιμίας που προκαλείται από χαμηλά επίπεδα σιδήρου στο αίμα). Η λεβοντόπα/καρβιντόπα μπορεί να κάνει πιο δύσκολο για τον οργανισμό σας να χρησιμοποιήσει το σίδηρο. Συνεπώς, μην πάρετε ταυτόχρονα το Numient και συμπληρώματα σιδήρου ή συμπληρώματα πολυβιταμινών που περιέχουν σίδηρο. Μετά τη λήψη ενός από αυτά, περιμένετε τουλάχιστον 2 έως 3 ώρες πριν πάρετε το άλλο
- Φαινοθειαζίνες - όπως η χλωροπρομαζίνη, η προμαζίνη και η προχλωροπεραζίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών νόσων)
- Βενζοδιαζεπίνες όπως η αλπραζολάμη, η διαζεπάμη και η λοραζεπάμη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άγχους
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- Παπαβερίνη (χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ροής του αίματος σε όλο τον οργανισμό)
- Θεραπεία για την υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Φαινυτοΐνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κρίσεων (σπασμών)
- Ισονιαζίδη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης
- Ανταγωνιστές ντοπαμίνης που χρησιμοποιούνται για αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών, ναυτίας και εμέτου

Το Numient με τροφή και ποτά

Ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας γεύμα καθυστερεί την απορρόφηση της λεβοντόπας κατά δύο ώρες. Εάν η διατροφή σας περιέχει πάρα πολλή πρωτεΐνη (κρέας, αυγά, γάλα, τυρί), το Numient μπορεί να μην λειτουργεί τόσο καλά όσο θα έπρεπε. Αποφύγετε να λαμβάνετε τα καψάκιά σας μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και πρωτεΐνες.

Κόηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε το Numient.

Το Numient δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στις γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν μέθοδο αντισύλληψης. Ωστόσο, ο ιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σας χορηγήσει Numient εάν τα αναμενόμενα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν από τους πιθανούς κινδύνους για το αγέννητο παιδί.

Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Numient.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Numient μπορεί να προκαλέσει υπνηλία (υπερβολική υπνηλία) και αιφνίδια επεισόδια έναρξης ύπνου. Συνεπώς, πρέπει να απέχετε από την οδήγηση ή την ενασχόληση με δραστηριότητες όπου η μειωμένη εγρήγορση θα μπορούσε να θέσει εσάς ή άλλους σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανών), έως ότου αυτά τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια και η υπνηλία υποχωρήσουν.

3. Πώς να πάρετε το Numient

- Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας
- Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα καψάκια του Numient θα παίρνετε κάθε μέρα
- Εάν δεν είχατε πάρει ποτέ πριν λεβοντόπα, η συνήθης δόση έναρξης του Numient είναι ένα καψάκιο 95 mg τρεις φορές την ημέρα για τρεις ημέρες. Ανάλογα με τον τρόπο που θα ανταποκριθείτε στη θεραπεία ο γιατρός σας μπορεί στη συνέχεια να αυξήσει τη δόση σας την τέταρτη ημέρα
- Εάν είχατε πάρει λεβοντόπα στο παρελθόν, ο γιατρός σας θα καθορίσει το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα έναρξης με βάση την τρέχουσα δόση της λεβοντόπας
- Το Numient πρέπει να λαμβάνεται περίπου κάθε 6 ώρες όχι περισσότερες από 5 φορές την ημέρα
- Πάρτε αυτό το φάρμακο από το στόμα με ένα ποτήρι νερό. **Πρέπει να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα. Μην σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια**
- Εναλλακτικά, εάν αντιμετωπίζετε δυσκολία στο να καταπίνετε ένα καψάκιο, αυτό το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί με προσεκτικό άνοιγμα του καψακίου και προσθήκη ολόκληρου του περιεχομένου του σε μια μικρή ποσότητα (π.χ. 2 κουταλιές της σούπας) μαλακής τροφής, όπως σάλτσα μήλου, γιαούρτι ή κρέμα. Μην θερμαίνετε το μείγμα φαρμάκου/τροφής και μην διασπείρετε το περιεχόμενο του καψακίου σε ζεστή τροφή. Να καταπίνετε το μείγμα φαρμάκου/τροφής ολόκληρο και αμέσως χωρίς μασήματα και να μην το φυλάσσετε για μελλοντική χρήση
- Παίρνετε τα καψάκια σε τακτά χρονικά διαστήματα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας
- Μην αλλάζετε τις ώρες κατά τις οποίες παίρνετε τα καψάκια και μην παίρνετε άλλα φάρμακα για τη νόσο του Πάρκινσον, χωρίς πρώτα να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να παίρνετε τα καψάκια του Numient σε διαστήματα μικρότερα από 4 ωρών
- Το Numient μπορείτε να το πάρετε με ή χωρίς τροφή. Αποφύγετε να παίρνετε τα καψάκια μαζί με ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά ή γεύμα με υψηλή πρωτεΐνη, επειδή αυτό θα καθυστερήσει τον χρόνο που χρειάζεται για να δουλέψει το φάρμακο.
- Συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν νομίζετε ότι η δράση του Numient είναι πολύ ισχυρή ή πολύ αδύναμη ή εάν εμφανίσετε πιθανές παρενέργειες
- Ανάλογα με τον τρόπο που θα ανταποκριθείτε στη θεραπεία ο γιατρός σας μπορεί στη συνέχεια να αυξήσει ή να μειώσει τη συχνότητα των δόσεων σας

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Numient από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Numient από την κανονική (ή κάποιος έχει κατά λάθος καταπιεί το Numient), ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να αισθανθείτε σύγχυση ή διέγερση και ο καρδιακός ρυθμός σας μπορεί να είναι βραδύτερος ή ταχύτερος από το κανονικό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση του Numient

Πάρτε την μόλις το θυμηθείτε εκτός και αν πλησιάζει η ώρα να πάρετε την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε τις υπόλοιπες δόσεις τη σωστή ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Numient

Μην σταματήσετε να παίρνετε και μην αλλάξετε τη δόση του Numient χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας, ακόμη και αν αισθάνεστε καλύτερα.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Numient ξαφνικά

Αυτό μπορεί να προκαλέσει μυϊκά προβλήματα, πυρετό και ψυχικές αλλαγές.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν έχετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Numient, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας:**

- Αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο, η οποία μπορεί να διαπιστωθεί από αίμα στα κόπρανα ή σκούρα κόπρανα
- Μια αλλεργική αντίδραση, τα σημεία της οποίας μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση (είδος εξανθήματος), κνησμό, εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού. Αυτό μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή ή την κατάποση
- Οι μύες σας έχουν γίνει πολύ άκαμπτοι ή εμφανίζουν έντονες σπασμωδικές κινήσεις, έχετε τρόμο, διέγερση, σύγχυση, πυρετό, ταχυπαλμία ή μεγάλες διακυμάνσεις στην αρτηριακή σας πίεση. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου (NMS - μία σπάνια σοβαρή αντίδραση σε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σοβαρών ψυχικών διαταραχών) ή ραβδομυόλυση (μία σπάνια σοβαρή μυϊκή διαταραχή)

Άλλες πιθανές παρενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Νιώθετε στομαχική αδιαθεσία (ναυτία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση του βάρους
- Βλέπετε ή ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν, πάσχετε από κατάθλιψη, άγχος, υπνηλία (υπερβολική υπνηλία), δυσκολία να αποκοιμηθείτε ή/και να παραμείνετε σε κατάσταση ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, σύγχυση, διαταραχές της μνήμης και των δεξιοτήτων της σκέψης
- Συστροφές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις ή μη φυσιολογική στάση του σώματος που προκύπτει από την ακούσια συστολή των μυών (δυστονία), ανώμαλες ακούσιες κινήσεις (δυσκινησία), **ταχεία διακύμανση ακινητικών και χοραιοαθετωσικών κινήσεων κατά τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον** (τη στιγμή που το φάρμακό σας δρα και στη συνέχεια αρχίζει να μην δρα πλέον για τον έλεγχο των συμπτωμάτων σας), επιδείνωση της νόσου του Πάρκινσον, μη φυσιολογική βάδιση, ζάλη, υπερβολική υπνηλία, κνησμό ή σουβλιές στα χέρια σας ή/και τα πόδια, τρόμος, κεφαλαλγία
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός
- Υψηλή αρτηριακή πίεση, ασυνήθιστα χαμηλή αρτηριακή πίεση όταν σηκώνεστε
- Δύσπνοια
- Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία, έμετος
- Εξάψεις, υπερβολική εφίδρωση, εξάνθημα
- Μυϊκοί σπασμοί
- Πτώσεις
- Οίδημα των βραχιόνων ή/και των ποδιών
- Πόνο στο στήθος που δεν οφείλεται σε καρδιακή νόσο

- Απώλεια δύναμης, κόπωση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος)
- Αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Μειωμένη όρεξη, αύξηση σωματικού βάρους
- Ψυχωσικό επεισόδιο, διέγερση
- Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων (δείτε παρακάτω)
- Επεισόδια αιφνίδιου ύπνου, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (δυσάρεστες αισθήσεις στα πόδια με μια παρόρμηση να τα μετακινήσετε), δυσκολία να ανοίξετε το στόμα, σπασμούς
- Διπλή όραση, διαστολή της κόρης, θολή όραση
- Αίσθημα καρδιακών παλμών
- Λιποθυμία, θρόμβος αίματος ή φλεγμονή σε ένα αιμοφόρο αγγείο
- Αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο, πεπτικό έλκος, δυσκολία στην κατάποση, δυσπείνια, ασυνήθιστη γεύση στο στόμα, αίσθημα καύσου της γλώσσας, υπερβολικό μετεωρισμό
- Μια αλλεργική αντίδραση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει κνίδωση (είδος εξανθήματος), κνησμό, εξάνθημα, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, κνίδωση
- Ανικανότητα ούρησης
- Γενική αίσθηση ασθένειας (κακουχία)
- Αυξημένα επίπεδα σακχάρου, ουρικού οξέος ή/και ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- Παθολογικές εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας ή/και αίμα στα ούρα

Μπορείτε επίσης να αντιμετωπίσετε τις παρακάτω παρενέργειες

- Αδυναμία να αντισταθείτε στην παρόρμηση να εκτελέσετε μια ενέργεια που θα μπορούσε να είναι επιβλαβής, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει:
 - Ισχυρή ώθηση για να στοιχηματίζετε υπερβολικά παρά τις σοβαρές προσωπικές ή οικογενειακές συνέπειες
 - Αλλοιωμένο ή αυξημένο σεξουαλικό ενδιαφέρον και συμπεριφορά σημαντικής ανησυχίας προς εσάς ή άλλους, για παράδειγμα, αυξημένη σεξουαλική ορμή
 - Ανεξέλεγκτα υπερβολικές αγορές ή δαπάνες
 - Ευκαιριακή άμετρη κατανάλωση φαγητού (κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων φαγητού σε σύντομο χρονικό διάστημα) ή ψυχαναγκαστική κατανάλωση (κατανάλωση περισσότερων τροφίμων από το κανονικό και περισσότερο από όσο χρειάζεται για να ικανοποιήσει την πείνα σας)

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις συμπεριφορές. Αυτός θα συζητήσει τρόπους να διαχειριστείτε ή να μειώσετε τα συμπτώματά σας.

Έχουν επίσης αναφερθεί οι παρακάτω παρενέργειες αλλά η πιθανότητα να εμφανιστούν είναι άγνωστη:

- Χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων (λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων)
- Κατάχρηση ορισμένων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον
- Απόπειρα αυτοκτονίας, αίσθημα αποπροσανατολισμού, αυξημένα σεξουαλικά συναισθήματα
- Σοβαρές παρατεταμένες μη φυσιολογικές κινήσεις των ματιών, σύνδρομο Horner (πτώση βλεφάρου, μικρή κόρη και μειωμένη εφίδρωση από τη μία πλευρά του προσώπου), συσπάσεις βλεφάρων
- Ανωμαλίες στην αναπνοή
- Υπερβολικό ή σκουρόχρωμο σάλιο, τρίξιμο των δοντιών, λόξυγκας
- Τριχόπτωση, εξάνθημα (συμπεριλαμβανόμενου σοβαρού εξανθήματος που ονομάζεται εξάνθημα Henoch-Schönlein), σκουρόχρωμος ιδρώτας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών

χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Numient

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30° C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη λέξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Μετά το άνοιγμα της φιάλης, χρησιμοποιήστε εντός 90 ημερών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Numient

- Οι δραστικές ουσίες του Numient είναι η λεβοντόπα και η καρβιντόπα
 - Κάθε σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 95 mg/23,75 mg, περιέχει 95 mg λεβοντόπας και 23,75 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
 - Κάθε σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 145 mg/36,25 mg, περιέχει 145 mg λεβοντόπας και 36,25 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
 - Κάθε σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 195 mg/48,75 mg, περιέχει 195 mg λεβοντόπας και 48,75 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
 - Κάθε σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης 245 mg/61,25 mg περιέχει 245 mg λεβοντόπας και 61,25 mg καρβιντόπας (ως μονοϋδρική)
 - Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική, μαννιτόλη, τρυγικό οξύ, αιθυλοκυτταρίνη, υπομελλόζη, γλυκολικό άμυλο-νάτριο, λαουρυλοθειικό νάτριο, ποβιδόνη, ταλκ, μεθακρυλικό οξύ - μεθυλο μεθακρυλικά συμπολυμερή (1:1), μεθακρυλικό οξύ - μεθυλο μεθακρυλικά συμπολυμερή (1:2), κιτρικός τριαιθυλεστέρας, κροσκαρμελλόζη νατρίου και στεατικό μαγνήσιο
 - Τα συστατικά στο σκληρό κέλυφος του καψακίου είναι λάκα ινδικοκαρμίνιου (E132), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και ζελατίνη
- Τα συστατικά του μελανιού είναι SB-6018 μπλε μελάνι, shellac (E904), προπυλενογλυκόλη και λάκα ινδικοκαρμίνιου (E132)

Εμφάνιση του Numient και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Numient είναι σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

95 mg/23,75 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Λευκό σώμα και μπλε καπάκι 18 × 6 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «95» με μπλε μελάνι.

145 mg/36,25 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Ανοικτό μπλε σώμα και μπλε καπάκι 19 × 7 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «145» με μπλε μελάνι.

195 mg/48,75 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Κίτρινο σώμα και μπλε καπάκι 24 × 8 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «195» με μπλε μελάνι.

245 mg/61,25 mg σκληρό καψάκιο ελεγχόμενης αποδέσμευσης

Μπλε σώμα και μπλε καπάκι 23 × 9 mm, με αποτύπωση «IPX066» και «245» με μπλε μελάνι.

Τα καψάκια του Numient παρέχονται σε πλαστικές φιάλες με ένα ξηραντικό και ένα πλαστικό καπάκι, για διάθεση σε φιάλες με σκληρά καψάκια των 25, 100 ή 240. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.