

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas duras de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cápsulas duras de liberación modificada de 95 mg/23,75 mg

Cada cápsula contiene 95 mg de levodopa y 23,75 mg de carbidopa (como monohidrato)

Cápsulas duras de liberación modificada de 145 mg/36,25 mg

Cada cápsula contiene 145 mg de levodopa y 36,25 mg de carbidopa (como monohidrato)

Cápsulas duras de liberación modificada de 195 mg/48,75 mg

Cada cápsula contiene 195 mg de levodopa y 48,75 mg de carbidopa (como monohidrato)

Cápsulas duras de liberación modificada de 245 mg/61,25 mg

Cada cápsula contiene 245 mg de levodopa y 61,25 mg de carbidopa (como monohidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación modificada

Cápsula dura de liberación modificada de 95 mg/23,75 mg

Cuerpo blanco y capuchón azul de 18 x 6 mm, con la inscripción "IPX066" y "95" en tinta azul.

Cápsula dura de liberación modificada de 145 mg/36,25 mg

Cuerpo azul claro y capuchón azul de 19 x 7 mm, con la inscripción "IPX066" y "145" en tinta azul.

Cápsula dura de liberación modificada de 195 mg/48,75 mg

Cuerpo amarillo y capuchón azul de 24 x 8 mm, con la inscripción "IPX066" y "195" en tinta azul.

Cápsula dura de liberación modificada de 245 mg/61,25 mg

Cuerpo azul y capuchón azul de 23 x 9 mm, con la inscripción "IPX066" y "245" en tinta azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda la administración de Numient por vía oral, aproximadamente cada 6 horas. No se recomienda administrar este medicamento más de 5 veces al día.

Cada cápsula (con su correspondiente concentración) puede usarse sola, o bien en combinación con cápsulas de otras concentraciones según sea necesario. No se ha estudiado el uso de este medicamento con otros medicamentos que contengan levodopa.

Las recomendaciones de dosis se deben seguir al inicio del tratamiento y adaptarse según la respuesta clínica.

Dosis inicial y ajuste de dosis en pacientes que no han recibido levodopa previamente

La dosis inicial es una cápsula de 95 mg de levodopa y 23,75 mg de carbidopa tres veces al día (3 v/d) durante los primeros tres días, que puede aumentarse a una dosis de una cápsula dura de liberación modificada que contenga 145 mg de levodopa y 36,25 mg de carbidopa tres veces al día a partir del Día 4 de tratamiento.

Los aumentos de dosis posteriores deben ser individualizados, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis diaria se debe determinar por medio de un ajuste cuidadoso. Se debe mantener a los pacientes en la dosis más baja necesaria para lograr un control de los síntomas y reducir al mínimo reacciones adversas tales como la discinesia y las náuseas.

Se dispone de experiencia limitada con una dosis diaria total de más de 1.170 mg de levodopa cuando se administra a pacientes que no han recibido levodopa previamente.

Cambio de tratamiento de los pacientes con otros medicamentos de levodopa/inhibidor de la dopa-descarboxilasa (DDC) (tales como carbidopa o benserazida) de liberación inmediata a Numient

A consecuencia de sus características farmacocinéticas, las dosis y frecuencia de administración de Numient no son directamente intercambiables con las de otros medicamentos de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación inmediata (ver sección 5.2).

Cuando los pacientes pasan por primera vez de recibir medicamentos de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación inmediata a recibir Numient, se recomienda seguir las directrices de conversión posológica proporcionadas en la Tabla 1 para la posología inicial.

Tabla 1: Directrices para la conversión inicial a Numient de medicamentos de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación inmediata (LI) en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Dosis diaria total de levodopa en la combinación levodopa/inhibidor de la DDC de liberación inmediata (mg)	Dosis inicial diaria total de Numient (levodopa en mg)	Dosis inicial sugerida de Numient
De 40 a 549	855	3 cápsulas duras 95 mg/23,75 mg 3 v/d
De 550 a 749	1.140	4 cápsulas duras 95 mg/23,75 mg 3 v/d
De 750 a 949	1.305	3 cápsulas duras 145 mg/36,25 mg 3 v/d
De 950 a 1.249	1.755	3 cápsulas duras 195 mg/48,75 mg 3 v/d
≥1.250	2.340	4 cápsulas duras 195 mg/48,75 mg 3 v/d
	2.205	3 cápsulas duras x 245 mg/61,25 mg 3 v/d

Cuando se cambia por primera vez a Numient a los pacientes que reciben la combinación de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación inmediata más inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (tales como la entacapona), se recomienda seguir las directrices de conversión posológica proporcionadas en la Tabla 2 para la posología inicial.

Tabla 2: Directrices para la conversión inicial a Numient desde la combinación de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación inmediata más inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) (tales como la entacapona), en pacientes con enfermedad de Parkinson

Dosis diaria total de levodopa (mg) en levodopa/inhibidor de la DDC/entacapona	Dosis inicial diaria total de Numient (levodopa en mg)	Dosis inicial sugerida de Numient
De 400 a 549	1.140	4 cápsulas duras 95 mg/23,75 mg 3 v/d
De 550 a 749	1.470	2 cápsulas duras 245 mg/61,25 mg 3 v/d
De 750 a 949	1.755	3 cápsulas duras 195 mg/48,75 mg 3 v/d
De 950 a 1.249	2.205	3 cápsulas duras 245 mg/61,25 mg 3 v/d
≥1.250	2.940	4 cápsulas duras 245 mg/61,25 mg 3 v/d

Cuando se cambia a Numient a los pacientes que reciben medicamentos de levodopa/inhibidor de la DDC, se debe ajustar la dosis para mantener un control suficiente de los síntomas. La frecuencia de dosis se puede cambiar de tres veces al día a un máximo de cinco veces al día si no se observa un control suficiente de los síntomas. En estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson, existen datos limitados acerca del uso de dosis superiores a 2.450 mg de levodopa y 612,5 mg de carbidopa administrados como Numient.

La dosis diaria total final de levodopa contenida en Numient es aproximadamente el doble que la dosis diaria total final de la levodopa de los comprimidos de liberación inmediata, mientras que la dosis diaria total final de levodopa de Numient es cerca de tres veces superior a la dosis diaria total final de levodopa contenida en la combinación de levodopa/inhibidor de la DDC/entacapona.

Cambio de los pacientes a Numient específicamente desde otros medicamentos de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación modificada

En el caso de los pacientes tratados actualmente con otros medicamentos de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación modificada, existe información limitada acerca de la conversión a Numient. La dosis diaria total inicial de Numient descrita en la Tabla 1 de más arriba podría tener que reducirse en aproximadamente un 30 % para los pacientes que cambien a Numient específicamente desde otros medicamentos de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación modificada.

Mantenimiento

Dado que la enfermedad de Parkinson es progresiva, se recomienda llevar a cabo evaluaciones clínicas periódicas. El tratamiento se debe individualizar y ajustar para cada paciente según la respuesta terapéutica deseada.

Adición de otros medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

La combinación de levodopa/carbidopa de liberación modificada se puede usar junto con otros medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, es posible que se necesiten ajustes de la dosis (ver la sección 4.5).

Interrupción del tratamiento

Casos esporádicos de un complejo de síntomas similar al síndrome maligno neuroleptico (SMN) se han asociado a las reducciones de dosis y la retirada del tratamiento con medicamentos que contienen levodopa/carbidopa. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes si es necesario proceder a una reducción o suspensión abrupta del tratamiento con el medicamento en cápsulas de levodopa/carbidopa de liberación modificada, especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos (ver la sección 4.4).

Si se precisa anestesia general, se puede seguir usando el medicamento en cápsulas de levodopa/carbidopa de liberación modificada siempre y cuando el paciente tenga permitido tomar medicamentos por vía oral. Si el tratamiento se interrumpe de forma temporal, se debe administrar la dosis habitual tan pronto como el paciente pueda tomar medicamentos por vía oral.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa realizar ningún ajuste de la dosis del medicamento de levodopa/carbidopa de liberación modificada en el caso de los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

El impacto de la función renal en el aclaramiento de levodopa/carbidopa es limitado (ver sección 5.2). No se ha estudiado el uso de Numient en pacientes que padecen insuficiencia renal. Se recomienda administrar este medicamento con prudencia a los pacientes con enfermedad renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de Numient en pacientes que padecen insuficiencia hepática. Se recomienda administrar este medicamento con prudencia a los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Numient en niños de menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Numient se debe administrar al paciente con un vaso de agua y se puede tomar con o sin alimento. La ingesta de una comida muy calórica y con alto contenido en grasas retrasa la absorción de levodopa en dos horas. Además, las comidas con alto contenido proteico pueden alterar la respuesta clínica, al disminuir la absorción de la levodopa (ver la sección 4.5). Por ello, Numient no se debe tomar junto con comidas de alto contenido proteico. La cápsula dura de liberación modificada se debe tragar entera, sin masticarla ni machacarla, con el fin de mantener el efecto de liberación modificada del medicamento de levodopa/carbidopa. De forma alternativa, en el caso de los pacientes que tengan dificultad para tragar una cápsula, este medicamento se puede administrar abriendo con cuidado la cápsula y espolvoreando todo el contenido sobre una pequeña cantidad (p. ej., 2 cucharadas) de comida blanda, como puré de manzana, yogur o pudín. La mezcla de medicamento/alimento se debe tragar por completo e inmediatamente sin masticar, y no se debe conservar para usarla en el futuro. No puede descartarse la posibilidad de que el calentamiento cambie las propiedades del medicamento. Por tanto, el medicamento no se debe calentar ni añadir a comida caliente.

Los productos que contengan sulfato ferroso se deben administrar separados de levodopa/carbidopa, dejando el máximo intervalo de tiempo posible entre las administraciones (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Feocromocitoma.
- Administración simultánea con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO). Se debe interrumpir el uso de estos inhibidores al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.5).
- Antecedentes de síndrome maligno neuroléptico (SMN) y/o rabdomiólisis no traumática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos sobre el SNC y trastornos mentales

Somnolencia y episodios de sueño de inicio repentino

La levodopa se ha asociado a somnolencia y episodios de sueño de inicio repentino (ver sección 4.7). En muy raras ocasiones se han notificado episodios de sueño de inicio repentino durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin que el sujeto sea consciente de ellos y sin señales de advertencia. Se debe informar de esto a los pacientes y se les debe aconsejar que actúen con prudencia al conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento (ver sección 4.7). Los pacientes que hayan sufrido somnolencia y/o un episodio de sueño de inicio repentino deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas. Además, en estos casos se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis o dar por finalizado el tratamiento.

Síndrome maligno neuroléptico (SMN)

Se han notificado casos esporádicos de un complejo de síntomas similar al SMN asociados a reducciones de la dosis o a la retirada del tratamiento con medicamentos de levodopa/carbidopa. El SMN es un síndrome potencialmente mortal que se caracteriza por fiebre o hipertermia y que puede estar asociado a rabdomiólisis. Se han notificado hallazgos neurológicos, entre los que se incluyen rigidez muscular, movimientos involuntarios, alteración de la consciencia, cambios en el estado mental; otros trastornos tales como disfunción autonómica, taquicardia, taquipnea, sudoración, hipertensión o hipotensión; hallazgos de laboratorio tales como elevación de la fosfoquinasa creatina, leucocitosis, mioglobinuria y aumento de la mioglobina sérica. Por lo tanto, se debe hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes cuando se proceda a una reducción brusca o una interrupción de la dosis de levodopa/carbidopa, especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos (ver sección 4.2).

Trastornos mentales

Los pacientes podrían experimentar un nuevo estado mental o un empeoramiento del mismo, así como cambios del comportamiento, que pueden ser graves, tales como conducta psicótica y suicida, durante el tratamiento con levodopa o después de iniciar o aumentar la dosis de levodopa. Esta conducta y pensamiento anómalos pueden constar de una o más manifestaciones, tales como ansiedad, depresión, ideas paranoides, delirios, alucinaciones, confusión, conducta psicótica, desorientación, conducta agresiva, agitación y crisis delirante.

Los pacientes que tengan un trastorno psiquiátrico de importancia o antecedentes de trastorno psiquiátrico deben ser tratados con prudencia con levodopa/carbidopa debido al riesgo de exacerbación de la psicosis. Además, determinados medicamentos usados para tratar la psicosis pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y disminuir la eficacia de levodopa/carbidopa. El uso concomitante de antipsicóticos se debe controlar estrechamente para detectar un posible empeoramiento de los síntomas motores del Parkinson, especialmente cuando se utilizan antagonistas del receptor D2 (ver sección 4.5).

Trastornos del control de impulsos

Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para detectar el desarrollo de posibles trastornos del control de impulsos. Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores de que se pueden producir síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos, tales como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, atracones de comida o comida compulsiva y síndrome de desregulación dopamínica en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa. Si aparecen dichos síntomas, se debe revisar el tratamiento.

Discinesias

Los medicamentos que contienen levodopa provocan discinesias que pueden requerir un ajuste del tratamiento. La carbidopa permite que llegue más levodopa al cerebro y que se forme más dopamina, lo que aumenta el riesgo de determinadas reacciones adversas del SNC, incluida la discinesia. Se recomienda controlar a los pacientes para detectar una posible aparición o evolución de discinesia y para ajustar las dosis de levodopa/carbidopa de forma consecuyente.

Hipotensión ortostática

La combinación de levodopa/carbidopa puede provocar hipotensión ortostática. El uso de levodopa/carbidopa se debe hacer con precaución en el caso de empleo concomitante de medicamentos que puedan provocar hipotensión ortostática, p. ej., medicamentos antihipertensivos.

Glaucoma

Los pacientes que tienen glaucoma de ángulo abierto crónico pueden recibir tratamiento con levodopa/carbidopa con precaución, siempre y cuando la presión intraocular esté bien controlada y se lleve a cabo un seguimiento estrecho del paciente por si presenta cambios en la presión intraocular durante el tratamiento.

Melanoma

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a aproximadamente 6 veces mayor) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro si el mayor riesgo observado se debió a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, tales como los medicamentos usados para tratar dicha enfermedad.

Por los motivos arriba mencionados, se recomienda a los pacientes y a los facultativos que prescriben realizar controles de detección del melanoma con frecuencia y de forma habitual cuando se use levodopa/carbidopa, especialmente en el caso de los pacientes con lesiones cutáneas sospechosas no diagnosticadas o con antecedentes de melanoma. Se recomienda proceder a revisiones cutáneas periódicas realizadas por profesionales debidamente cualificados (p. ej., dermatólogos).

Pruebas de laboratorio

Se ha observado un descenso de la hemoglobina y el hematocrito durante el tratamiento a largo plazo con levodopa/carbidopa. Se recomienda llevar a cabo una evaluación periódica de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado.

Los preparados a base de levodopa/carbidopa pueden producir un resultado falso positivo del análisis de cuerpos cetónicos, si se utiliza una tira de análisis para determinar una posible cetonuria. Esta reacción no cambia tras llevar a ebullición la muestra de orina. Podrían obtenerse resultados falsos negativos tras la aplicación de métodos de glucosa-oxidasa para la detección de glucosuria.

Poblaciones especiales

La combinación de levodopa/carbidopa se debe administrar con precaución a los pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedad renal, hepática o endocrina o antecedentes de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia en la parte superior del tracto gastrointestinal) y antecedentes de convulsiones.

Debe actuarse con prudencia a la hora de administrar levodopa/carbidopa a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tengan arritmias ventriculares, nodales o auriculares residuales. En dichos pacientes, se debe controlar con especial atención la función cardiaca durante el periodo de ajuste inicial de la dosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa

El uso de los inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa se debe interrumpir al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con el medicamento en cápsulas de levodopa/carbidopa de liberación modificada (ver sección 4.3).

Numient se puede tomar de forma concomitante con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO que sea selectivo para la MAO de tipo B, como la selegilina y rasagilina. Existe una interacción farmacológica reconocida entre levodopa y los inhibidores de la MAO de tipo B que potencia los efectos de levodopa. La combinación podría estar asociada a hipotensión ortostática grave.

Podría ser necesario reducir la dosis de levodopa cuando se añada un inhibidor de la MAO selectivo para el tipo B. Se debe mantener a los pacientes en la dosis más baja necesaria para lograr un control de los síntomas y para minimizar las reacciones adversas.

Antagonistas del receptor dopamínico D2, benzodiazepinas e isoniacida

Los antagonistas del receptor dopamínico D2 (p. ej., fenotiacinas, butirofenonas, risperidona), las benzodiazepinas y la isoniacida pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que tomen estos medicamentos junto con levodopa/carbidopa por si se produjera una pérdida de respuesta terapéutica.

Antidepresivos tricíclicos

En raras ocasiones se han comunicado reacciones adversas, tales como hipertensión y discinesia, derivadas del uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y levodopa/carbidopa.

Antihipertensivos

Se ha producido hipotensión postural sintomática al añadir combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya estaban recibiendo ciertos antihipertensivos. Podría ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos antihipertensivos durante la fase de ajuste del tratamiento con este medicamento de levodopa/carbidopa de liberación modificada.

Anticolinérgicos

Los medicamentos anticolinérgicos pueden actuar de forma sinérgica con la levodopa, con el fin de mejorar los temblores. Sin embargo, su uso concurrente puede provocar un empeoramiento de los trastornos motores involuntarios. Los medicamentos anticolinérgicos pueden alterar el efecto de la levodopa, debido a un retraso en la absorción. Podría ser necesario ajustar la dosis.

Fenitoína y papaverina

En raras ocasiones se ha comunicado que los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson se ven revertidos por la fenitoína y la papaverina. Se debe controlar estrechamente a los pacientes que tomen estos medicamentos con levodopa/carbidopa por si se produjera una pérdida de la respuesta terapéutica.

Inhibidores de la COMT

No se ha estudiado el efecto de la administración concomitante de este producto en cápsulas de levodopa/carbidopa de liberación modificada e inhibidores de la COMT, tales como la entacapona. Se ha demostrado que la adición de entacapona a levodopa/carbidopa aumenta la biodisponibilidad de la levodopa en un 30 %. Si se usan inhibidores de la COMT de forma concomitante, podría ser necesario disminuir la dosis del medicamento en cápsulas de levodopa/carbidopa de liberación modificada.

Sales ferrosas

La administración concomitante de levodopa/carbidopa y sales ferrosas o multivitamínicos que contengan sales ferrosas se debe llevar a cabo con precaución. Las sales ferrosas pueden formar quelatos con levodopa y carbidopa. Los productos que contengan sulfato ferroso y levodopa/carbidopa se deben administrar de forma separada con el máximo intervalo de tiempo posible entre administraciones (ver sección 4.2).

Interacción con el alcohol

In vivo, la administración concomitante de Numient con hasta un 40 % de porcentaje en volumen (v/v) de alcohol no provocó una liberación prematura de la dosis de levodopa o carbidopa.

Interacción con alimentos

En adultos sanos, la administración por vía oral de Numient después de una comida muy calórica y con alto contenido en grasas redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de levodopa en un 21 %, mientras que el alcance total de la absorción de levodopa (AUC_{inf}) fue similar (aumento del 13 %) al observado en ayunas (ver sección 5.2). La administración junto con una comida hipercalórica y de alto contenido en grasas retrasa la absorción de levodopa hasta 2 horas (ver sección 4.2).

Tras la administración del contenido de la cápsula dura de liberación modificada espolvoreado sobre una pequeña cantidad (p. ej., 2 cucharadas) de un alimento blando, como puré de manzana, yogur o pudín, la velocidad y el grado de absorción de la levodopa fueron similares a los observados en ayunas.

La levodopa compete con determinados aminoácidos en lo relativo al transporte, por lo que las comidas con alto contenido proteico pueden alterar la absorción de levodopa.

Efecto de levodopa y carbidopa en el metabolismo de otros medicamentos

No se han estudiado los efectos de inhibición o inducción de levodopa y carbidopa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos (o estos son limitados) acerca del uso de levodopa/carbidopa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Numient durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén usando anticonceptivos, salvo que los beneficios para la madre sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

La carbidopa se excreta en la leche de las ratas, pero se desconoce si la carbidopa o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En un estudio de una madre lactante con enfermedad de Parkinson, se notificó la excreción de levodopa en la leche materna. No se dispone de información suficiente acerca de los efectos de levodopa/carbidopa o sus metabolitos en los recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia y las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Numient.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca de los efectos de levodopa ni carbidopa sobre la fertilidad humana. Los efectos de la levodopa sobre la fertilidad se evaluaron en estudios con ratones (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la levodopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser importante. Determinados efectos secundarios, tales como somnolencia y mareos, que se han notificado con este medicamento en cápsulas de levodopa/carbidopa de liberación modificada podrían afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar maquinaria.

Se debe informar a los pacientes que estén siendo tratados con este medicamento en cápsulas de levodopa/carbidopa de liberación modificada y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino que se abstengan de conducir o de participar en actividades en las que un deterioro de la capacidad de alerta podría ponerles a ellos o a otras personas en riesgo de sufrir lesiones graves o pérdida de la vida (p. ej., uso de máquinas), hasta que dichos episodios recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver también la sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia con Numient fueron náuseas, que se produjeron en aproximadamente el 12 % de todos los pacientes; mareos, dolor de cabeza, y discinesia, cada uno en aproximadamente el 8 % de todos los pacientes; e insomnio, en aproximadamente el 6 % de todos los pacientes. En los estudios clínicos con Numient se notificaron episodios graves de hemorragia gastrointestinal (poco frecuentes) y de edema alérgico (poco frecuentes). Con los medicamentos de levodopa/carbidopa puede producirse un complejo de síntomas similar al síndrome maligno neuroléptico y a la rabdomiólisis, si bien no se ha identificado ningún caso en los estudios clínicos con Numient.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia (Tabla 3). Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas observadas en el desarrollo clínico de Numient			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida ^{a)}
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Melanoma (ver sección 4.4)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Bajada de peso	Disminución del apetito, aumento de peso	
Trastornos psiquiátricos		Trastorno cognitivo, estado de confusión, alucinaciones, depresión (ver sección 4.5), ansiedad, sueños anormales, insomnio	Episodio psicótico, trastorno del control de impulsos (ver sección 4.4), agitación	Intento de suicidio (ver sección 4.4), desorientación, síndrome de disregulación dopamínica, euforia, aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Distonía, fenómeno “on-off”, discinesia, somnolencia, alteración de la marcha, mareos, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, parestesia, dolor de cabeza, temblores	Convulsiones, sueño de inicio repentino (ver sección 4.4), trismus, síndrome de piernas inquietas	Síndrome maligno neuroléptico (ver secciones 4.3 y 4.4), ataxia
Trastornos oculares			Visión borrosa, diplopía, midriasis	Crisis oculógiras, activación de síndrome de Horner latente, blefaroespasma
Trastornos cardiacos		Trastornos del ritmo cardiaco ^{b)} (ver sección 4.4)	Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática (ver secciones 4.4 y 4.9), hipertensión (ver sección 4.5)	Síncope, tromboflebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Patrón respiratorio anómalo, ronquera

	Reacciones adversas observadas en el desarrollo clínico de Numient			
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida^{a)}
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad bucal, vómitos	Hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica (ver sección 4.4), disfagia, dispepsia, disgeusia, glosodinia, flatulencia	Saliva oscura, bruxismo, hipo, sialorrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sofocos, hiperhidrosis, erupción cutánea (ver sección 4.3)	Edema alérgico, prurito (ver sección 4.3)	Púrpura de Henoch-Schönlein, urticaria (ver sección 4.3), pérdida de cabello, exantema, sudor oscuro
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria	Orina oscura, incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Caída, edema periférico, dolor torácico no cardíaco, astenia, fatiga	Malestar general	
Exploraciones complementarias			Elevación de AST, ALT, LDH, bilirrubina, glucemia, creatinina y ácido úrico; disminución de los valores de hemoglobina y hematocrito; hematuria	Aumento de nitrógeno ureico y fosfatasas alcalinas; resultado positivo en la prueba de Coomb; leucocituria y bacteriuria

a) Reacciones adversas no observadas en el desarrollo clínico de Numient, pero notificadas con otros medicamentos de levodopa/carbidopa.

b) Término combinado que incluye fibrilación auricular, aleteo (flutter) auricular, bloqueo aurículo-ventricular, bloqueo de rama, síndrome del seno enfermo, bradicardia y taquicardia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sueño de inicio repentino

Numient se asocia a somnolencia y se ha asociado en muy raras ocasiones a una somnolencia excesiva durante el día y a episodios de sueño de inicio repentino.

Trastornos del control de impulsos

Se pueden producir ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones de comida y comida compulsiva en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa (ver sección 4.4).

Valores de laboratorio

En muy raras ocasiones, se han notificado casos de diagnóstico falso de feocromocitoma en pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Debe primar la prudencia al interpretar los niveles en plasma y orina de catecolaminas y sus metabolitos en pacientes que reciben tratamiento con levodopa o levodopa/carbidopa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Cabe esperar que aparezcan síntomas agudos de sobredosis de levodopa/inhibidor de la DDC derivados de la sobreestimulación dopaminérgica. Dosis de unos pocos gramos podrían provocar alteraciones del SNC, con una mayor probabilidad de alteración cardiovascular (p. ej., hipotensión, taquicardia sinusal), así como problemas piramidales más graves a dosis mayores. La sobredosis de levodopa podría dar lugar a complicaciones sistémicas debidas a una sobreestimulación dopaminérgica.

Tratamiento

El modo de tratar una sobredosis aguda con preparados de levodopa/inhibidor de la DDC es el mismo que cuando se trata una sobredosis aguda con levodopa. La piridoxina no es eficaz para revertir los efectos de este medicamento combinado. Se debe aplicar monitorización electrocardiográfica y observar atentamente al paciente para detectar el desarrollo de arritmias; en caso necesario, administre un tratamiento antiarrítmico apropiado. El tratamiento adicional debe seguir las indicaciones clínicas o las recomendaciones de los centros nacionales de toxicología, cuando estén disponibles.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiparkinsonianos, agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BA02

Mecanismo de acción

La levodopa es un precursor de la dopamina y se administra como tratamiento de sustitución dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson.

La carbidopa es un aminoácido aromático periférico inhibidor de la descarboxilasa. Evita el metabolismo de levodopa a dopamina en la circulación periférica, lo que garantiza que una mayor proporción de la dosis llegue al cerebro, donde la dopamina ejerce sus efectos terapéuticos. Se puede usar una menor dosis de levodopa cuando se administra junto con carbidopa, lo que reduce la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios periféricos.

Efectos farmacodinámicos

Cuando la levodopa se administra por vía oral, es rápidamente descarboxilada a dopamina en los tejidos extracerebrales, por lo que solo una pequeña porción de cada dosis concreta es transportada inalterada hasta el sistema nervioso central. Por este motivo se precisan grandes dosis de levodopa para lograr un efecto terapéutico adecuado, y estas pueden venir a menudo acompañadas de náuseas y otras reacciones adversas, algunas de las cuales son atribuibles a la dopamina formada en los tejidos extracerebrales.

La carbidopa inhibe la descarboxilación de la levodopa periférica. No atraviesa la barrera hematoencefálica y no afecta al metabolismo de la levodopa dentro del sistema nervioso central. Dado que su actividad inhibidora de la descarboxilasa se limita a los tejidos extracerebrales, la administración de carbidopa con levodopa aumenta la cantidad de levodopa disponible para el cerebro. La adición de carbidopa a levodopa reduce los efectos periféricos (náuseas, vómitos) debido a la descarboxilación de la levodopa; sin embargo, la carbidopa no disminuye las reacciones adversas debidas a los efectos centrales de la levodopa.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con enfermedad de Parkinson no tratados previamente con levodopa APEX-PD

La eficacia de Numient en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana se determinó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, con placebo, de dosis fija y grupos paralelos de 30 semanas de duración en 381 pacientes que tenían una mediana de duración de la enfermedad de 1 año y ninguna o limitada exposición previa a levodopa y agonistas de la dopamina. Los pacientes continuaron recibiendo un medicamento concomitante estable contra el Parkinson. Los pacientes considerados aptos para el ensayo fueron aleatorizados (1:1:1:1) para recibir placebo o una de las tres dosis fijas de levodopa/carbidopa de 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg o 390 mg/97,5 mg, tres veces al día. No se permitió a los pacientes recibir de forma adicional levodopa o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Los pacientes que recibieron el medicamento de levodopa/carbidopa de liberación modificada iniciaron el tratamiento a una dosis de 95 mg de levodopa/23,75 mg de carbidopa tres veces al día (3 v/d). La dosis se aumentó a partir del día 4, y la máxima dosis objetivo (390 mg de levodopa/97,5 mg de carbidopa 3 v/d) se logró para el día 22.

El criterio de valoración principal de la eficacia era el cambio medio desde el momento inicial de la puntuación de la Escala de valoración unificada de la enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), Parte II (actividades de la vida cotidiana), más la puntuación motora de la Parte III en la semana 30 o en el momento de finalización prematura del ensayo. Cada uno de los tres tratamientos de levodopa/carbidopa de liberación modificada fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico al placebo en la medida principal (Tabla 4).

Tabla 4: Media del cambio desde el inicio en la puntuación de la UPDRS, Parte II, más la puntuación de la Parte III a la semana 30 (o al momento de la finalización prematura) en pacientes con enfermedad de Parkinson no tratados previamente con levodopa (APEX-PD)

Tratamiento	Puntuación media UPDRS (Parte II y Parte III) ^{a)}		
	Inicio ^{b)}	Semana 30 (o al momento de la finalización prematura)	Cambio desde el inicio a la semana 30 (o al momento de la finalización prematura) ^{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) Para la UPDRS, las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad del trastorno

b) Todos los valores se basan en 361 pacientes de la población con intención de tratar que tenían valores válidos de final del estudio

c) Los números negativos indican una mejoría en comparación con el valor inicial

d) Tres veces al día

e) El valor de p es menor de 0,05 frente al placebo

Pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada

La eficacia y seguridad de Numient en los pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio avanzado se han evaluado en 2 estudios doble ciego con control activo: el estudio de grupos paralelos ADVANCE-PD (estudio IPX066-B09-02; 22 semanas) y el estudio de grupos cruzados ASCEND-PD (estudio IPX066-B-09-06 parte 1; 11 semanas).

En ambos estudios, el criterio de valoración principal fue el porcentaje de tiempo en “off” durante las horas de vigilia. Los criterios de valoración secundarios más importantes fueron el tiempo en “off”, el tiempo en “on” sin discinesia problemática y la puntuación en la UPDRS, Partes II + III. En el estudio ADVANCE-PD, también se evaluó la Impresión Clínica Global del Cambio.

ADVANCE-PD

El estudio ADVANCE-PD fue un estudio de 22 semanas que constaba de 3 semanas de ajuste de la dosis del tratamiento con levodopa/carbidopa de liberación inmediata, anterior al estudio, previas a un periodo de 6 semanas de conversión a Numient. A continuación, los pacientes fueron aleatorizados a un periodo de tratamiento del estudio doble ciego de 13 semanas, con levodopa/carbidopa de liberación inmediata optimizada o Numient. Un total de 471 pacientes incluidos se habían mantenido en un régimen posológico estable de al menos 400 mg al día de levodopa antes de su inclusión en el ensayo. La administración de medicamentos antiparkinsonianos concomitantes se mantuvo estable. No se permitió a los pacientes recibir de forma adicional medicamentos de levodopa/carbidopa o inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) durante el ensayo. Fueron aleatorizados 393 pacientes (media de la edad 63,2 años; 65 % de pacientes varones).

ASCEND-PD

El estudio ASCEND-PD fue un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, de 2 tratamientos y 2 periodos, en el que se incluyeron 110 pacientes en un régimen posológico estable de levodopa/carbidopa/entacapona (LCE) que contenía al menos 400 mg al día de levodopa. La frecuencia posológica mínima fue de cuatro veces al día durante al menos 4 semanas tras ingresar en el ensayo. Los medicamentos antiparkinsonianos concomitantes se mantuvieron estables durante el estudio. Se hizo la conversión del tratamiento con LCE a Numient durante un periodo de 6 semanas. Después de dicha conversión de dosis, 91 pacientes del estudio (media de la edad: 64,1 años; 75 % pacientes varones) fueron aleatorizados para recibir Numient seguido del tratamiento previo al estudio con LCE o viceversa. Los datos de la eficacia se basan en los 84 pacientes que completaron el estudio, excepto los datos del diario de los pacientes, que se basan en 83. Cada periodo doble ciego del estudio duró 2 semanas. Entre estos periodos, todos los pacientes recibieron tratamiento con Numient en abierto durante 1 semana.

Los medicamentos concomitantes para la enfermedad de Parkinson documentados con mayor frecuencia en los pacientes aleatorizados fueron los agonistas dopaminérgicos (64 %) y los inhibidores de la MAO (37 %).

Resultados

Los resultados principales del estudio se resumen en la Tabla 5.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 5: Resultados principales de los estudios en la enfermedad de Parkinson avanzada

Estudio	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (cruce)	
Número de pacientes				
N incluidos	471		110	
N en conversión	450		110	
N aleatorizados	393		91	
N que han finalizado	368		84	
Características de los pacientes aleatorizados				
Edad (años [DT])	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Duración EP (años [DT])	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Resultados				
Grupos del estudio	Numient	L-dopa LI†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dosis (mg), mediana (intervalo)	1.330 (570; 5.390)	800 (400; 2.000)	1.495 (735; 4.900)	600 (400; 1.600)
Porcentaje de tiempo en "off"*				
Inicio, media	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Final, media	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Diferencia (IC 95 %)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	
Tiempo en "off" (horas)*				
Inicio, media	6,1	6,9	5,9	
Cambio al final	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Diferencia (IC 95 %)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
Valor p	< 0,0001		< 0,0001	
Tiempo en "on" sin discinesia problemática (horas)*				
Inicio, media	10,0	10,1	9,8	
Cambio al final	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Diferencia (IC 95 %)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
Valor p	0,0002		< 0,0001	
Puntuación UPDRS_{II-III}				
Inicio, media	32,3	32,4	32,0	
Cambio al final	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Diferencia (IC 95 %)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
Valor p	< 0,0001		0,0233	
Análisis de pacientes con respuesta				
Mejora > 1 hora del tiempo en "off" (IC 95 %)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
Valor p	< 0,0001		0,0094	
Mucha mejora en la CGI-C	40,0% (33,2; 46,8)	13,7% (8,8; 18,6)	N/D	N/D
Valor p	< 0,0001		N/D	

Abreviaturas: CGI-C: Impresión Clínica Global del Cambio (*Clinical Global Impression of Change*) desde el inicio; IC: intervalo de confianza; LI: liberación inmediata; LCE: Levodopa/Carbidopa/Entacapona; L-dopa†: Levodopa/Carbidopa; MC: mínimos cuadrados; EP: enfermedad de Parkinson; DT: desviación típica; N/D: no disponible.

*En el estudio ADVANCE-PD, se empleó un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) para el final del estudio, con el tratamiento y los centros como efectos principales, el tratamiento por centro como término de interacción y el inicio como covariable.

Los datos del estudio ASCEND-PD se analizaron mediante un modelo mixto estándar de análisis de la varianza. El tratamiento, la secuencia y el periodo se incluyeron como efectos fijos y los factores intra- e interindividuales como efectos aleatorios. No hubo datos indicativos de efectos del periodo ni de la secuencia/de arrastre en el estudio ASCEND-PD (todos los valores $p > 010$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Numient en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

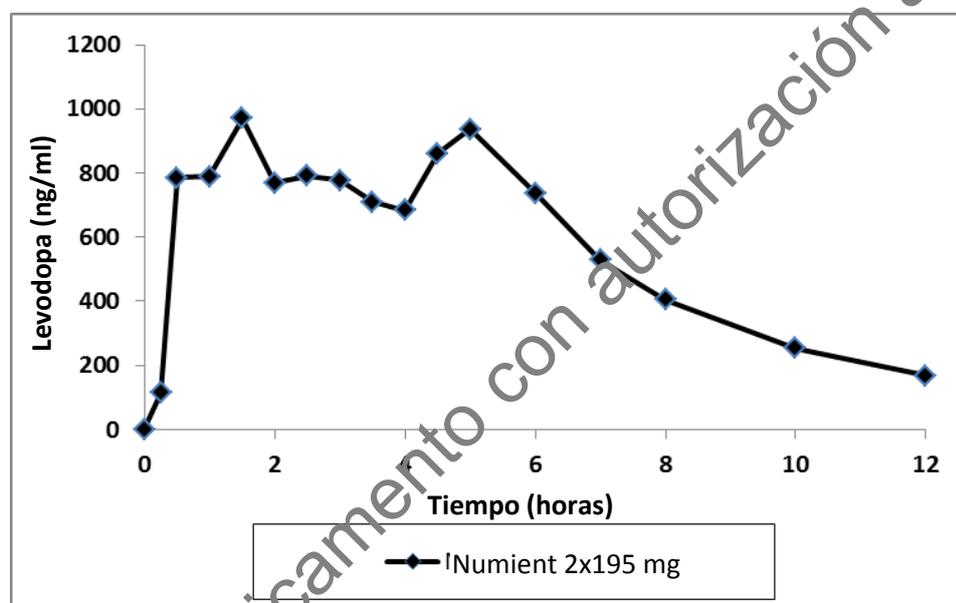
5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Levodopa

Las propiedades farmacocinéticas de Numient se evaluaron después de dosis únicas en sujetos sanos y después de dosis únicas y múltiples en pacientes con enfermedad de Parkinson. En la Figura 1 se exponen las propiedades farmacocinéticas de dosis únicas en adultos sanos después de la administración por vía oral de 2 cápsulas de Numient de 195 mg de levodopa/48,75 mg de carbidopa.

Figura 1: Media de los perfiles de concentración-tiempo de las concentraciones plasmáticas de levodopa en 22 adultos después de una dosis única por vía oral de 2 cápsulas de Numient de 195 mg de levodopa/48,75 mg de carbidopa



La biodisponibilidad de levodopa de Numient en los pacientes fue de aproximadamente un 70 % respecto a levodopa/carbidopa de liberación inmediata. Para dosis comparables, Numient tiene como resultado una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de levodopa que es de un 30 % de la de levodopa/carbidopa de liberación inmediata. Tras un valor máximo inicial al cabo de aproximadamente una hora, las concentraciones plasmáticas se mantienen durante unas 4-5 horas antes de disminuir. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de unas 4,5 horas. En pacientes con enfermedad de Parkinson, las propiedades farmacocinéticas de dosis múltiples fueron comparables a las de la dosis única, es decir, se produjo una acumulación mínima de la levodopa del medicamento de levodopa/carbidopa de liberación modificada.

Después de la administración de múltiples dosis a los pacientes, la combinación de levodopa/carbidopa de liberación modificada mostró fluctuaciones reducidas en las concentraciones plasmáticas de la levodopa, con un índice de fluctuación desde el valor máximo al mínimo de 1,5 y una acumulación mínima de levodopa.

Carbidopa

Tras la administración por vía oral del medicamento de levodopa/carbidopa de liberación modificada, la concentración máxima se produjo al cabo de aproximadamente 3,5 horas. La biodisponibilidad de la carbidopa de este medicamento respecto a los comprimidos de levodopa y carbidopa de liberación inmediata fue de aproximadamente un 50 %.

Efecto de los alimentos

En adultos sanos, la administración por vía oral del medicamento de levodopa/carbidopa de liberación modificada después de una comida muy calórica y con un alto contenido en grasa redujo la $C_{\text{máx}}$ de levodopa en un 21 %. El grado de absorción de levodopa (AUC_{inf}) fue similar (incremento del 13 %) al observado en ayunas. La administración con una comida muy calórica y con un alto contenido en grasas retrasa la absorción de levodopa en hasta 2 horas.

Tras la administración del contenido de la cápsula dura de liberación modificada espolvoreado sobre una pequeña cantidad de un alimento blando, como puré de manzana, la velocidad y el grado de absorción de la levodopa fueron similares a los observados en ayunas.

La levodopa compite con determinados aminoácidos en lo relativo al transporte, por lo que las comidas con alto contenido proteico pueden alterar la absorción de levodopa.

Distribución

Levodopa

La levodopa se une a la proteína en plasma solo en un pequeño porcentaje (10-30 %). La levodopa atraviesa la barrera hematoencefálica mediante transportadores activos para grandes aminoácidos neutrales.

Carbidopa

La carbidopa se une en un 36 % a las proteínas en plasma. La carbidopa no atraviesa la barrera hematoencefálica a dosis clínicamente relevantes.

Biotransformación

Levodopa

La levodopa es metabolizada ampliamente para formar distintos metabolitos. Las dos principales vías metabólicas son la descarboxilación por medio de la DOPA descarboxilasa (DDC) y la O-metilación mediante la catecol O-metiltransferasa (COMT). La levodopa inalterada representa menos del 10 % de la excreción total por vía urinaria. La semivida de eliminación en fase terminal de levodopa, la fracción activa de la actividad antiparkinsoniana, es de aproximadamente 2 horas en presencia de carbidopa.

Carbidopa

La carbidopa se metaboliza a dos metabolitos principales: ácido α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico y ácido α -metil-3, 4-dihidroxi-fenilpropiónico. Estos dos metabolitos se eliminan principalmente en la orina inalterados o como glucurónido. La carbidopa inalterada representa el 30 % de la excreción total por vía urinaria. La semivida de eliminación en fase terminal de la carbidopa es de aproximadamente 2 horas.

Linealidad de la dosis

Numient muestra propiedades farmacocinéticas proporcionales a la dosis tanto para carbidopa como para levodopa a lo largo del intervalo de concentración de la dosis de levodopa de 95 mg a 245 mg.

Insuficiencia renal

La excreción renal de levodopa intacta representa solo un 10 % del aclaramiento. Así pues, la insuficiencia renal podría tener un pequeño efecto en la exposición de la levodopa. El producto de levodopa/carbidopa de liberación modificada se debe administrar con precaución a los pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de estudios relativos a la farmacocinética de levodopa y carbidopa en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2). El producto de levodopa/carbidopa de liberación modificada se debe administrar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se dispone de estudios relativos a la farmacocinética de levodopa y carbidopa cuando se administran como Numient a niños.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes después de una dosis única de Numient, la exposición sistémica a la levodopa aumentó por lo general a medida que la edad era mayor; los valores de ABC fueron, de media, aproximadamente un 15 % superiores en las personas de edad avanzada (≥ 65 años) que en los sujetos más jóvenes (< 65 años).

Sexo

Levodopa

Tras una dosis única de Numient en pacientes con enfermedad de Parkinson, la AUC y la $C_{\text{máx}}$ en plasma de levodopa fueron superiores en las mujeres que en los hombres (de media, un 37 % en el caso de la AUC y un 35 % en el caso de la $C_{\text{máx}}$). Estas diferencias se explican principalmente por el menor peso corporal de las mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicología reproductiva

Tanto la levodopa como la combinación de carbidopa y levodopa han provocado malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

No se observaron efectos sobre los órganos reproductores masculinos o femeninos según los estudios de toxicología a dosis repetidas realizados en ratones, ratas o monos con levodopa sola, o en combinación con carbidopa. Sin embargo, se ha demostrado que la levodopa afecta ligeramente a la conducta de apareamiento de las ratas macho.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Manitol
Ácido tartárico
Etilcelulosa
Hipromelosa
Glicolato de almidón sódico
Laurilsulfato sódico
Povidona
Talco
Ácido metacrílico – copolímeros de metilmetacrilato (1:1)
Ácido metacrílico – copolímeros de metilmetacrilato (1:2)
Citrato de trietilo
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento de la cápsula

Carmín de índigo (E132), lago
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Tinta

Tinta azul SB-6018
Goma laca (E904)
Propilenglicol
Carmín de índigo (E132), lago

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

90 días tras la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco opaco blanco de polietileno de alta densidad (high-density polyethylene, HDPE) con cierre enroscable de polipropileno. Se incluye un desecante en el frasco.

Un frasco contiene 25, 100 o 240 cápsulas duras de liberación modificada

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas duras de liberación modificada

EU/1/15/1044/001 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/002 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/003 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 145 mg/36,25mg cápsulas duras de liberación modificada

EU/1/15/1044/004 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/005 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/006 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas duras de liberación modificada

EU/1/15/1044/007 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/008 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/009 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas duras de liberación modificada

EU/1/15/1044/0010 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/0011 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/0012 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

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

Fecha de la primera autorización 19/noviembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes
Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
Reino Unido

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA/EMBALAJE EXTERNO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
levodopa/carbidopa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 95 mg de levodopa y 23,75 mg de carbidopa (como monohidrato).
Cada cápsula contiene 145 mg de levodopa y 36,25 mg de carbidopa (como monohidrato)
Cada cápsula contiene 195 mg de levodopa y 48,75 mg de carbidopa (como monohidrato)
Cada cápsula contiene 245 mg de levodopa y 61,25 mg de carbidopa (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

25 cápsulas duras de liberación modificada
100 cápsulas duras de liberación modificada
240 cápsulas duras de liberación modificada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Se deben tragar las cápsulas enteras, sin masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez abierto el frasco, utilizar en un plazo de 90 días.

Abierto:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Numient 95 mg/ 23,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/001 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/002 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/003 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/004 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/005 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/006 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/007 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/008 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/009 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/010 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/011 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/012 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO/HDPE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
levodopa/carbidopa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 95 mg de levodopa y 23,75 mg de carbidopa (como monohidrato)
Cada cápsula contiene 145 mg de levodopa y 36,25 mg de carbidopa (como monohidrato)
Cada cápsula contiene 195 mg de levodopa y 48,75 mg de carbidopa (como monohidrato)
Cada cápsula contiene 245 mg de levodopa y 61,25 mg de carbidopa (como monohidrato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

25 cápsulas duras de liberación modificada
100 cápsulas duras de liberación modificada
240 cápsulas duras de liberación modificada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Se deben tragar las cápsulas enteras, sin masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Una vez abierto el frasco, utilizar en un plazo de 90 días.

Abierto:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de Amneal Pharma

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Numient 95 mg/ 23,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/001 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/002 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/003 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/004 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/005 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/006 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/007 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/008 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/009 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

Numient 245 mg/64,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
EU/1/15/1044/010 (25 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/011 (100 cápsulas duras de liberación modificada)
EU/1/15/1044/012 (240 cápsulas duras de liberación modificada)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas duras de liberación modificada

Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas duras de liberación modificada

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas duras de liberación modificada

Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas duras de liberación modificada
Levodopa/carbidopa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Numient y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Numient
3. Cómo tomar Numient
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Numient
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Numient y para qué se utiliza

Numient contiene dos medicamentos distintos, llamados levodopa y carbidopa, en una cápsula dura.

- La levodopa se convierte en una sustancia denominada “dopamina” en el cerebro. La dopamina ayuda a mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson.
- La carbidopa pertenece a un grupo de medicamentos denominados “aminoácidos aromáticos inhibidores de la descarboxilasa”. Ayuda a la levodopa a actuar de forma más eficaz, ya que ralentiza la velocidad de descomposición de la levodopa en el organismo.

Numient se utiliza para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson en pacientes adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Numient

No tome Numient:

- si es alérgico a la levodopa o a la carbidopa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene glaucoma de ángulo cerrado (un trastorno ocular);
- si tiene feocromocitoma (un tumor raro de la glándula suprarrenal);
- si está tomando determinados medicamentos para tratar la depresión (inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa [MAO]). Debe dejar de usar estos medicamentos al menos dos semanas antes de empezar el tratamiento con Numient (ver también “**Uso de Numient con otros medicamentos**”);
- si ha padecido alguna vez síndrome maligno neuroléptico (SMN; una reacción grave rara a los medicamentos usados para tratar trastornos mentales graves);
- si ha padecido alguna vez rabiomólisis no traumática (un trastorno muscular raro).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Numient si padece, ha padecido alguna vez o desarrolla:

- ataques de sueño repentinos, o siente mucho sueño en ocasiones
- cualquier forma de trastorno mental grave, como psicosis
- sentimientos de depresión, pensamientos de suicidio o nota alteraciones inusuales del comportamiento
- temblores, agitación, confusión, fiebre, pulso rápido o grandes fluctuaciones de la tensión arterial, o nota mucha rigidez o espasmos en los músculos. **Si sufre alguno de estos síntomas, contacte con su médico inmediatamente.**
- una afección ocular denominada glaucoma crónico de ángulo abierto, ya que podría ser necesario ajustarle la dosis y llevar a cabo un control de la presión ocular
- melanoma o presencia de lesión cutánea sospechosa
- un ataque al corazón, problemas de latido cardíaco, problemas circulatorios o respiratorios
- problemas renales o hepáticos
- una úlcera en el conducto digestivo (denominada “úlceras duodenal” o “úlceras pépticas”)
- una enfermedad endocrina (hormonal)
- asma bronquial
- conducta(s) obsesiva(s)
- convulsiones
- tensión arterial baja o sensación de mareo al levantarse
- aparición o incremento de movimientos corporales anómalos (discinesias)

Si no está seguro de si le afecta alguna de las circunstancias anteriores, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Numient.

Si debe someterse a una operación quirúrgica, coméntele a su médico que está utilizando Numient.

Trastornos del control de impulsos

Informe a su médico si usted o su familia/cuidador detectan que usted siente impulsos o ansias de comportarse de maneras poco habituales o que no es capaz de resistirse al impulso, el deseo o la tentación de llevar a cabo determinadas actividades que podrían resultar dañinas para usted o para otras personas. Estas conductas se denominan trastornos del control de impulsos y pueden incluir adicción al juego, comer o gastar en exceso y un deseo sexual anormalmente elevado o un aumento de los pensamientos o sentimientos sexuales. Su médico podría tener que revisar sus tratamientos.

Análisis

Es probable que tenga que someterse a análisis del corazón, hígado, riñón y células sanguíneas durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos que contengan levodopa/carbidopa. Si necesita realizarse análisis de sangre u orina, informe al médico o al personal de enfermería de que está tomando Numient, ya que este medicamento podría alterar los resultados de algunos análisis.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Numient en pacientes menores de 18 años. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Numient en pacientes de menos de 18 años de edad.

Uso de Numient con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que otros medicamentos pueden afectar al modo de acción de Numient.

No tome Numient si ha tomado un medicamento llamado “inhibidor no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO)” para tratar la depresión en los últimos 14 días. Estos medicamentos

incluyen la isocarboxazida y la fenelzina. Si este es su caso, no tome Numient y consulte a su médico o farmacéutico.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico si está tomando los siguientes medicamentos:

- Otros medicamentos para la enfermedad de Parkinson, tales como los “anticolinérgicos” (p. ej., orfenadrina y trihexifenidilo), los “inhibidores selectivos de la MAO-B” (p. ej., selegilina y rasagilina) y un “inhibidor de la COMT” (p. ej., entacapona).
- Sulfato ferroso (utilizado para tratar la anemia causada por los bajos niveles de hierro en la sangre). El uso de levodopa/carbidopa podría dificultar el uso del hierro en el organismo. Por lo tanto, no tome Numient al mismo tiempo que suplementos de hierro o multivitamínicos que contengan hierro. Después de tomar uno de ellos, espere al menos 2 o 3 horas antes de tomar el otro.
- Fenotiazinas, tales como clorpromazina, promazina y procloroperazina (usadas para tratar enfermedades mentales).
- Benzodiazepinas tales como alprazolam, diazepam y lorazepam, que se utilizan para tratar la ansiedad.
- Antidepresivos tricíclicos (ADT; usados para tratar la depresión).
- Papaverina (usada para mejorar el flujo sanguíneo por todo el cuerpo).
- Tratamiento de tensión arterial elevada (hipertensión).
- Fenitoína, que se usa para tratar las convulsiones.
- Isoniacida, que se utiliza para tratar la tuberculosis.
- Antagonistas de la dopamina, utilizados para tratar trastornos mentales, náuseas y vómitos.

Uso de Numient con alimentos y bebidas

Las comidas muy calóricas con un alto contenido en grasas retrasan dos horas la absorción de la levodopa. Si su dieta contiene demasiada proteína (carne, huevos, leche, queso), Numient podría no funcionar tan bien como debería. Evite tomar las cápsulas junto con una comida rica en grasas o proteínas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Numient.

Numient no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de concebir que no utilicen métodos anticonceptivos. No obstante, es posible que su médico decida administrarle Numient si los beneficios previstos del tratamiento superan los posibles riesgos para el feto.

Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Numient.

Conducción y uso de máquinas

Numient puede provocar somnolencia excesiva y episodios de sueño repentinos. Por lo tanto, debe abstenerse de conducir o de participar en actividades en las que una alteración de la capacidad de alerta podría ponerle a usted o a otras personas en riesgo de sufrir lesiones graves o pérdida de la vida (p. ej., uso de máquinas), hasta que dichos episodios recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto.

3. Cómo tomar Numient

- Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
- Su médico le dirá exactamente cuántas cápsulas de Numient debe tomar cada día
- Si nunca antes ha tomado levodopa, la dosis inicial habitual de Numient es de una cápsula de 95 mg tres veces al día durante tres días. En función de cómo responda al tratamiento, su médico podría aumentarle la dosis en el cuarto día.

- Si ha tomado antes levodopa, su médico podría establecer el régimen posológico inicial adecuado basándose en su dosis actual de levodopa.
- Numient se debe tomar aproximadamente cada 6 horas, no más de 5 veces al día.
- Tome este medicamento por vía oral con un vaso de agua. **Debe** tragar las cápsulas enteras. **No** rompa, machaque ni mastique las cápsulas.
- De forma alternativa, si tiene dificultades para tragar una cápsula, se puede administrar este medicamento abriendo con cuidado la cápsula y espolvoreando todo su contenido sobre una pequeña cantidad (p. ej., 2 cucharadas) de comida blanda, como puré de manzana, yogur o pudín. No caliente la mezcla de medicamento/alimento y no espolvoree el contenido de la cápsula sobre comida caliente. La mezcla de medicamento/alimento se debe tragar por completo e inmediatamente sin masticar, y no se debe conservar para usarla en el futuro.
- Tómese las cápsulas en intervalos de tiempo regulares según las instrucciones de su médico.
- No cambie las horas a las que se toma las cápsulas o cualquier otro medicamento para la enfermedad de Parkinson sin consultar primero a su médico. No debe tomar las cápsulas de Numient en intervalos de menos de 4 horas entre una y otra.
- Numient se puede tomar con o sin alimentos. Evite tomar las cápsulas con comidas ricas en proteínas o grasas, ya que retrasará el tiempo que tarda el medicamento en hacer efecto.
- Hable con su médico o farmacéutico si piensa que el efecto de Numient es demasiado fuerte o demasiado débil, o si experimenta posibles efectos adversos.
- En función de cómo responda al tratamiento, su médico podría aumentarle o reducirle la dosis y ajustar la frecuencia de administración.

Si toma más Numient del que debe

Si toma más Numient del que debe (o alguien ha ingerido Numient de forma accidental), póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico. En caso de sobredosis, puede sentir confusión o agitación, y su frecuencia cardíaca podría ser más lenta o más rápida de lo normal.

Si olvidó tomar una dosis de Numient

Tómela tan pronto como se acuerde, a menos que ya sea casi la hora de la siguiente dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tómese las dosis restantes a la hora correcta.

Si interrumpe el tratamiento con Numient

No interrumpa el tratamiento ni cambie su dosis de Numient sin hablar primero con su médico, ni siquiera si se siente mejor.

No interrumpa el tratamiento con Numient de forma repentina

Esto podría provocar problemas musculares, fiebre y cambios del estado mental.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si tiene alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Numient, **póngase en contacto inmediatamente con su médico:**

- Hemorragia estomacal o intestinal que pueda detectarse por la presencia de sangre en las heces o de heces oscuras.

- Una reacción alérgica, cuyos signos podrían incluir urticaria, picores, erupción cutánea e hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta. Esto puede causar dificultades al respirar o tragar.
- Sus músculos pueden mostrarse muy rígidos o sufrir fuertes sacudidas, y puede experimentar temblores, agitación, confusión, fiebre, pulso rápido o grandes fluctuaciones de la tensión arterial. Estos pueden ser síntomas del síndrome maligno neuroleptico (SMN, una reacción grave muy poco frecuente a los medicamentos usados para tratar trastornos del sistema nervioso central) o de rabdomiólisis (un trastorno muscular grave raro).

Otros posibles efectos adversos:

Muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de malestar estomacal (náuseas)

Frecuentes (podrían afectar a hasta 1 de cada 10 personas)

- Disminución del peso
- Ver o escuchar cosas que no son reales, depresión, ansiedad, somnolencia excesiva, dificultad para quedarse y/o permanecer dormido, sueños anómalos, confusión, alteración de la memoria y de las habilidades cognitivas
- Movimientos de torsión o repetitivos o postura anómala causados por una contracción involuntaria de los músculos (disonía), movimientos involuntarios anómalos (discinesia), fenómeno “on-off” (el tiempo durante el cual está funcionando el medicamento y, posteriormente, cuando ya no funciona para controlar los síntomas), empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, marcha anómala, mareos, somnolencia excesiva, sensación de cosquilleo u hormigueo en brazos y/o piernas, temblores, dolor de cabeza
- Ritmo cardíaco irregular
- Tensión arterial elevada, tensión arterial anormalmente baja al ponerse de pie
- Respiración entrecortada
- Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad bucal, vómitos
- Sofocos, sudoración excesiva, erupción cutánea
- Espasmos musculares
- Caídas
- Hinchazón de los brazos y/o las piernas
- Dolor torácico no debido a enfermedad cardíaca
- Pérdida de fuerza, fatiga

Poco frecuentes (podrían afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Melanoma (un tipo de cáncer de piel)
- Anemia (bajos recuentos de glóbulos rojos)
- Disminución del apetito, aumento de peso
- Episodio psicótico, agitación
- Trastorno del control de impulsos (ver a continuación)
- Episodios de sueño de inicio repentino, síndrome de piernas inquietas (sensación desagradable en las piernas con un impulso de moverlas), dificultad para abrir la boca, convulsiones
- Visión doble, pupilas dilatadas, visión borrosa
- Palpitaciones cardíacas fuertes
- Desvanecimiento, coágulo de sangre o inflamación de un vaso sanguíneo
- Hemorragia estomacal o intestinal, úlcera péptica, dificultad para tragar, indigestión, sabor raro en la boca, sensación de ardor de la lengua, exceso de gases (flatulencias)
- Una reacción alérgica, que puede incluir urticaria, picores, erupción cutánea, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar
- Incapacidad de orinar
- Sensación de enfermedad (malestar) general
- Aumento de la cantidad de azúcar, ácido úrico y/o enzimas hepáticas en la sangre
- Anomalías en las pruebas del funcionamiento de los riñones y/o presencia de sangre en la orina

También puede experimentar los siguientes efectos adversos

- Incapacidad de resistirse al impulso de realizar una acción que podría resultar dañina, como por ejemplo:
 - Fuerte impulso de jugar en exceso a pesar de las graves consecuencias personales o familiares
 - Alteración o aumento del deseo y la conducta sexual que puedan resultar de especial preocupación para usted o para otras personas, por ejemplo un aumento del impulso sexual
 - Comprar o gastar de forma excesiva e incontrolable
 - Darse atracones de comida (comer grandes cantidades de alimentos en un corto periodo de tiempo) o comer de forma compulsiva (comer más de lo normal y más de lo necesario para saciar el hambre)

Informe a su médico si experimenta alguna de estas conductas; este analizará con usted formas de tratar o reducir los síntomas

También se han comunicado los siguientes efectos adversos, aunque se desconoce la probabilidad de que ocurran:

- Bajos recuentos de células sanguíneas (glóbulos blancos, plaquetas)
- Abuso de determinados medicamentos usados para tratar la enfermedad de Parkinson
- Intento de suicidio, sensación de desorientación, aumento del deseo sexual
- Movimientos oculares anormales prolongados y de gravedad, síndrome de Horner (caída del párpado, disminución del tamaño de la pupila y menor sudoración en un lado de la cara), contracción del párpado
- Patrón respiratorio anómalo
- Saliva excesiva o de color oscuro, rechinar de dientes, hipo
- Pérdida de cabello, erupción cutánea (incluida una erupción cutánea grave denominada púrpura de Henoch-Schönlein), sudor de color oscuro

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Numient

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Una vez abierto el frasco, utilizar en un plazo de 90 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Numient

- Los principios activos de Numient son levodopa y carbidopa
 - Cada cápsula dura de liberación modificada de 95 mg/23,75 mg contiene 95 mg de levodopa y 23,75 mg de carbidopa (como monohidrato)
 - Cada cápsula dura de liberación modificada de 145 mg/36,25 mg contiene 145 mg de levodopa y 36,25 mg de carbidopa (como monohidrato)
 - Cada cápsula dura de liberación modificada de 195 mg/48,75 mg contiene 195 mg de levodopa y 48,75 mg de carbidopa (como monohidrato)
 - Cada cápsula dura de liberación modificada de 245 mg/61,25 mg contiene 245 mg de levodopa y 61,25 mg de carbidopa (como monohidrato)
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, manitol, ácido tartárico, etilcelulosa, hipromelosa, glicolato de almidón sódico, laurilsulfato sódico, povidona, talco, ácido metacrílico – copolímeros de metilmetacrilato (1:1), ácido metacrílico – copolímeros de metilmetacrilato (1:2), citrato de trietilo, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio
- Los componentes del recubrimiento de la cápsula dura son carmín de índigo (E132) lago, óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171) y gelatina
- Los componentes de la tinta son tinta azul SB-6018, goma laca (E904), propilenglicol y carmín de índigo (E132) lago

Aspecto de Numient y contenido del envase

Numient es una cápsula dura de liberación modificada.

Cápsula dura de liberación modificada de 95 mg/23,75 mg

Cuerpo blanco y capuchón azul de 18 x 6 mm, con la inscripción “IPX066” y “95” en tinta azul.

Cápsula dura de liberación modificada de 145 mg/36,25 mg

Cuerpo azul claro y capuchón azul de 19 x 7 mm, con la inscripción “IPX066” y “145” en tinta azul.

Cápsula dura de liberación modificada de 195 mg/48,75 mg

Cuerpo amarillo y capuchón azul de 24 x 8 mm, con la inscripción “IPX066” y “195” en tinta azul.

Cápsula dura de liberación modificada de 245 mg/61,25 mg

Cuerpo azul y un capuchón azul de 23 x 9 mm, con la inscripción “IPX066” y “245” en tinta azul.

Las cápsulas de Numient se suministran en frascos de plástico con un desecante y un tapón de plástico, y están disponibles en frascos de 25, 100 o 240 cápsulas duras. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada