

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Numient 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Üks kapsel sisaldab 95 mg levodopat ja 23,75 mg karbidopat (monohüdraadina)

145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Üks kapsel sisaldab 145 mg levodopat ja 36,25 mg karbidopat (monohüdraadina)

195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Üks kapsel sisaldab 195 mg levodopat ja 48,75 mg karbidopat (monohüdraadina)

245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Üks kapsel sisaldab 245 mg levodopat ja 61,25 mg karbidopat (monohüdraadina)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel

95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Valge keha ja sinise kaanega 18 × 6 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „95“.

145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Helesinise keha ja sinise kaanega 19 × 7 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „145“.

195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Kollase keha ja sinise kaanega 24 × 8 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „195“.

245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel
Sinise keha ja sinise kaanega 23 × 9 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „245“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parkinsoni tõvega täiskasvanute sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Numient'i on soovitatav annustada suukaudselt umbes iga 6 tunni tagant. Ravimpreparaadi annustamine üle 5 korra päevas ei ole soovitatav.

Iga tugevusega kapslit võib kasutada eraldi või kombinatsioonis teise tugevusega kapslitega, vastavalt vajadusele. Nende ravimpreparaatide kasutamist koos teiste levodopat sisaldavate ravimpreparaatidega ei ole uuritud.

Ravi alguses tuleb jälgida annustamissoovitusi ning neid tuleb kohandada vastavalt kliinilisele ravivastusele.

Varem levodopaga mitteravitud patsientide algannus ja tiitrimine

Algannus on üks 95 mg levodopat ja 23,75 mg karbidopat sisaldav kapsel kolm korda päevas esimesed kolm päeva; seda võib suurendada annuseni, mis koosneb ühest toimeainet modifitseeritult vabastavast 145 mg levodopat ja 36,25 mg karbidopat sisaldavast kõvakapslist kolm korda päevas alates ravi 4. päevast.

Täiendavad suurendamised on individuaalsed ja sõltuvad kliinilisest vastusest. Päevane annus tuleb kindlaks määrata hoolika tiitrimisega. Patsiente tuleb hoida kõige madalamal annusel, mis on vajalik sümptomaatilise kontrolli saavutamiseks ning kõrvaltoimete, nt diskineesia ja iivelduse minimeerimiseks.

Päevase koguanusega, mis ületab 1170 mg levodopat, on varem levodopaga mitteravitud patsientide populatsioonis piiratud kogemused.

Patsientide üleviimine teistelt levodopat/dopa-dekarboksülaasi (DDC) inhibiitorit (karbidopa või benserasiid) vahetult vabastavate ravimpreparaatidelt Numient'ile

Numient'i farmakokineetiliste omaduste tulemusel ei ole teiste levodopat/DDC inhibiitoreid vahetult vabastavate ravimpreparaatide annused ja manustamissagedused Numient'i omadega otseselt vahetatavad (vt lõik 5.2)

Kui patsiendid viiakse toimeainet vahetult vabastavate levodopa/DDC inhibeervatelt ravimpreparaatidelt üle Numient'ile, on algannuse määramisel soovitatav järgida tabelis 1 antud üleminekusuuniseid.

Tabel 1. Suunised Parkinsoni tõvega patsientide algseks üleviimiseks toimeainet vahetult vabastavate levodopa/DDCd inhibeervatelt ravimpreparaatidelt Numient'ile.

Levodopa päevane koguanus toimeainet vahetult vabastavates levodopa/DDCd inhibeervates toodetes (mg)	Algne päevane koguanus, Numient (levodopa, mg)	Soovituslik algannus, Numient
400 kuni 549	855	3 kõvakapslit 95 mg/23,75 mg TID
550 kuni 749	1140	4 kõvakapslit 95 mg/23,75 mg TID
750 kuni 949	1305	3 kõvakapslit 145 mg/36,25 mg TID
950 kuni 1249	1755	3 kõvakapslit 195 mg/48,75 mg TID
≥ 1250	2340	4 kõvakapslit 195 mg/48,75 mg TID
	2205	või 3 kõvakapslit × 245 mg/61,25 mg TID

TID-kolm korda päevas

Kui patsiendid viiakse toimeainet vahetult vabastavalt levodopa/DDCd inhibeerivatelt ravimpreparaatidelt pluss katekool-O-metüültransferaasi (COMT) inhibiitoritelt (nt entakapoon) üle Numient'ile, on algannuse määramisel soovitatav järgida tabelis 2 antud üleminekusuuniseid.

Tabel 2. Juhised Parkinsoni tõvega patsientide üleviimiseks toimeainet vahetult vabastavalt levodopa/DDCd inhibeerivatelt toodetelt pluss katekool-O-metüültransferaasi (COMT) inhibiitoritelt (nt entakapoon) üleminekuks Numient

Levodopa päevane koguannus (mg) levodopas/DDC inhibiitoris/entakapoonis	Numient ööpäevane algannus kokku (levodopa, mg)	Numient soovitatav algannus (levodopa, mg)
400 kuni 549	1140	4 kõvakapslit 95 mg/23,75 mg TID
550 kuni 749	1470	2 kõvakapslit 245 mg/61,25 mg TID
750 kuni 949	1755	3 kõvakapslit 195 mg/48,75 mg TID
950 kuni 1249	2205	3 kõvakapslit 245 mg/61,25 mg TID
≥ 1250	2940	4 kõvakapslit 245 mg/61,25 mg TID

Patsientide levodopa/DDCd inhibeerivatelt ravimpreparaatidelt Numient'ile viimisel tuleb annust kohandada, et säilitada piisav sümptomaatiline kontroll. Maksimaalset manustamissagedust võib muuta kolmelt korralt päevas maksimaalselt viiele korrale päevas, kui ei täheldata piisavat sümptomaatilist kontrolli. Kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsientidel läbi viidud uuringute põhjal on piiratud hulgal andmeid annuste kohta, mis ületavad 2450 mg levodopa ja 612,5 mg karbidopat Numient'i kujul.

Numient'ist saadava levodopa lõplik päevane koguannus on umbes kaks korda suurem kui toimeainet vahetult vabastavatest tablettidest saadava levodopa lõplik päevane koguannus ja Numient'ist saadava levodopa lõplik päevane koguannus on umbes kolm korda suurem kui levodopa/DDC inhibiitorite/entakapooni kombinatsioonist saadava levodopa lõplik päevane koguannus.

Patsientide sihipärane üleviimine teistelt levodopa/DDC inhibiitorite sisaldusega toimeainet modifitseeritult vabastavalt ravimpreparaatidelt Numient'ile

Teisi levodopa/DDC inhibiitoreid modifitseeritult vabastavaid ravimpreparaate kasutavate patsientide ülemineku kohta Numient'ile on andmeid piiratud koguses. Ülalolevas tabelis 1 esitatud Numient'i algset päevast koguannust võib olla vaja vähendada umbes 30 %, kui patsiendid lähevad levodopa/DDC inhibiitorit modifitseeritult vabastavate ravimpreparaatide kasutamiselt sihipäraselt üle Numient'ile.

Säilitamine

Kuna Parkinsoni tõbi on progresseeruv, on soovitatavad perioodilised kliinilised hindamised. Ravi peab olema individuaalne ning igale patsiendile kohandatud vastavalt soovitud ravivastusele.

Teiste ravimpreparaatide lisamine Parkinsoni tõve ravisse

Toimeainet modifitseeritult vabastavat levodopat/karbidopat saab Parkinsoni tõve raviks kasutada koos teiste ravimpreparaatidega. Samas võib olla vajalik annust kohandada (vt lõik 4.5).

Ravi katkestamine

Annuste vähendamise ning levodopa/karbidopa sisaldusega ravimpreparaatide võtmise katkestamisega on seostatud sporaadilisi sümptomikomplekse, mis meenutavad maliigset neuroleptilist sündroomi (NMS). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, juhul kui on vajalik levodopa/karbidopa sisaldusega toimeainet modifitseeritult vabastava kapsuleeritud ravimpreparaadi järsk vähendamine või katkestamine, eriti kui patsient saab antipsühhootikume (vt lõik 4.4).

Üldanesteesia vajaduse korral võib toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadi võtmist jätkata seni, kuni patsiendil on lubatud võtta suukaudseid ravimpreparaate. Kui ravi katkestatakse ajutiselt, tuleks tavapärane annus manustada niipea, kui patsient suudab suukaudset ravimpreparaati võtta.

Eakad

Eakate patsientide puhul ei ole nõutav toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadi annuse kohandamine.

Neerupuudulikkus

Neerufunktsiooni toime levodopa/karbidopa klirensile on piiratud (vt lõik 5.2). Numient'i ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. Raskekujulise neeruhaigusega patsientidele on soovitatav seda ravimpreparaati manustada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Numient'i ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Raskekujulise maksahaigusega patsientidele on soovitatav seda ravimpreparaati manustada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Lapsed

Numient'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Numient'i tuleks manustada klaasi veega, kas koos toiduga või ilma. Suure rasva- ja kalorisisaldusega eine aeglustab levodopa imendumist kahe tunni võrra. Kõrge valgusisaldusegaained võivad lisaks halvendada kliinilist ravivastust, vähendades levodopa imendumist (vt lõik 4.5). Seetõttu ei tohi Numient'i manustada koos kõrge valgusisaldusega einetega. Toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel tuleb alla neelata tervena, neid ei tohi närida ega purustada, et säilitada levodopa/karbidopa ravimpreparaadi modifitseeritud vabastamise toime. Patsiendid, kellel on kapsli neelamisega raskusi, võivad selle ravimpreparaadi manustamiseks kapsli ettevaatlikult avada ning puistata kogu sisu väikese koguse (nt 2 supilusikatäit) pehme toidu peale, nt õunamoos vms. Ravimpreparaadi/toidu segu tuleb kohe tervenisti ja ilma närimata alla neelata ning seda ei tohi säilitada tulevaseks kasutamiseks. Soojendamise võimalikku mõju ravimi omadustele ei saa välistada. Seetõttu ei tohi ravimpreparaati kuumutada ega lisada kuumale toidule.

Raudsulfaate sisaldavaid tooteid tuleb manustada levodopast/karbidopast eraldi, jättes manustamise vahele võimalikult pika ajavahe (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Kitsa nurga glaukoom.
- Feokromotsütoom.
- Manustamine koos mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega. Nende inhibiitorite võtmine tuleb katkestada vähemalt kaks nädalat enne ravi algust (vt lõik 4.5).
- Varasem maliigne neuroleptiline sündroom (NMS) ja/või mittetraumaatiline rabdomüolüüs.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõjud kesknärvisüsteemile ja vaimsed häired

Somnolentsus ja äkilised uinumishoogud

Levodopat seostatakse somnolentsuse ning äkiliste uinumishoogudega (vt lõik 4.7). Väga harvadel juhtudel on teatatud äkilistest uinumishoogudest igapäevategevuse käigus, teatud juhtudel ilma seda märkamata või hoiatusmärkideta. Patsiente tuleb sellest teavitada ning neil tuleb soovitada olla ravi käigus ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel (vt lõik 4.7). Patsiendid, kes on kogenud somnolentsust ja/või äkilisi uinumishooge, peavad hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest. Lisaks võib kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Maliigne neuroleptiline sündroom (NMS)

Seoses levodopa/karbidopa ravimpreparaatide annuse vähendamise või ravi katkestamisega on teatatud sporaadilistest sümptomite kompleksidest, mis meenutavad NMS. NMS on eluohtlik sündroom, mida iseloomustab palavik või hüpertermia ning mida võib seostada rabdomüolüüsiga. Teatatud on neuroloogilistest leidudest, sh lihasjäikus, tahtmatud liigutused, muutunud teadvuse seisund, vaimse seisundi muutus; muudest häiretest, nt autonoomne düsfunktsioon, tahhükardia, tahhüpnöe, higistamine, hüper- ja hüpotensioon; laboratoorsetest leidudest, nt kreatiini fosfokinaasi tõus, leukotsütoos, müoglobiinuuria ning seerumi müoglobiiniisisalduse tõus. Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida, juhul kui levodopa/karbidopa annust vähendatakse järsult või ravi katkestatakse, eriti kui patsient saab antipsühhootikume (vt lõik 4.2).

Vaimsed häired

Patsientidel võib levodopa-ravi käigus või ravi alguses ning pärast levodopa annuse suurendamist esineda uusi vaimseid seisundi häireid või olemasoleva seisundi halvenemist ning käitumise muutusi, mis võivad olla raskekujulised, sh psühhosisarnane ja suitsidaalne käitumine. Selline normist hälbev mõtlemine ja käitumine võib koosneda ühest või mitmest avaldumisvormist, sh rahutus, depressioon, paranoilised mõtted, meeltesegadus, hallutsinatsioonid, segasusseisund, psühhosiilane käitumine, orientatsioonikadu, agressiivne käitumine, agitatsioon ja deliirium.

Patsiente, kellel on raskekujuline psühhootiline häire või varasemate psühhootiliste häirete taust, tuleb levodopa/karbidopaga ravida ettevaatlikult, kuna psühhosis võib ägeneda. Lisaks võivad teatud psühhosiivastased ravimpreparaadid ägedada Parkinsoni tõve sümptomeid ning levodopa/karbidopa toimet vähendada. Antipsühhootikumide samaaegset kasutamist tuleb hoolikalt jälgida, et tuvastada Parkinsoni motoorikasümptomite halvenemist, eriti kui kasutatakse D2 retseptori antagonistide (vt lõik 4.5).

Impulsi häired

Patsiente tuleb regulaarselt kontrollida impulsi häirete suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud, et dopamiini agonistide ja/või teiste dopaminergiliste ravivõtete, sh levodopa kasutamisel võivad tekkida impulsi häired, sh patoloogiline mängurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsivne kulutamine või ostmine, söömishood ja sundsöömine, samuti dopamiini düsregulatsiooni sündroom. Selliste sümptomite tekkimise korral tuleb ravirežiim üle vaadata.

Düskineesiad

Ravimtooted, mis sisaldavad levodopat, põhjustavad düskineesiad, mis võib nõuda ravi kohandamist. Karbidopa võimaldab suuremal kogusel levodopal ajju jõuda ning moodustada rohkem dopamiini, suurendades teatud soovimatute kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete, sh düskineesia tekkeriski. Patsiente on soovitatav jälgida düskineesia tekke või arengu suhtes ning kohandada vastavalt levodopa/karbidopa annuseid.

Ortostaatiline hüpotensioon

Levodopa/karbidopa võivad põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni. Levodopa/karbidopat peab kasutama ettevaatlikult juhul, kui täiendavalt kasutatakse ravimpreparaate, mis võivad põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni, nt antihüpertensiivseid ravimpreparaate.

Glaukoom

Patsiente, kellel on krooniline avatud nurga glaukoom, võib levodopa/karbidopaga ettevaatlikult ravida juhul, kui silma siserõhk on korralikult kontrolli all ning patsienti jälgitakse ravi käigus hoolikalt silma siserõhu muutuste suhtes.

Melanoom

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et Parkinsoni tõvega patsientidel on suurem risk (2 kuni umbes 6 korda kõrgem) melanoomi tekkeks kui tavapopulatsioonil. Pole teada, kas suurenenud risk tulenes Parkinsoni tõvest või muudest faktoritest, nt Parkinsoni tõve vastastest ravimitest.

Ülaltoodud põhjustel peavad patsiendid ja ravimit väljakirjutavad arstid levodopa/karbidopa kasutamisel patsienti melanoomi suhtes regulaarselt kontrollima, eriti kui esineb kahtlasi diagnoosimata nahakahjustusi või varasemaid melanoomijuhte. Soovitatav on käia regulaarselt nahakontrollis vastavate spetsialistide (nt dermatoloog) juures.

Laboratoorsed uuringud

Pikaajalise levodopa/karbidopa ravi korral on täheldatud hemoglobiini ja hematokriti taseme langust. Pikemaajalise ravi käigus on soovitatava perioodiline hepaatilise-, hematopoeetilise-, kardiovaskulaarse- ja neerufunktsiooni hindamine.

Levodopa/karbidopa tooted võivad anda valepositiivseid tulemusi ketokehade osas, juhul kui ketonuuria määramiseks kasutatakse ribatesti. See reaktsioon ei muutu ka uriiniproovi keetmisel. Valepositiivseid tulemusi võib anda ka glükosuuria määramine glükoosi oksüdaasi meetodil.

Eripopulatsioonid

Levodopa/karbidopat tuleb manustada ettevaatlikult patsientidele, kellel on isheemiline südamehaigus, raskekujuline kardiovaskulaarne või kopsuhaigus, bronhiaalastma, neeru-, maksa- või endokriinsüsteemi haigus või varasem peptiline haavand (seedeelundkonna ülemise osa võimaliku verejooksu tõttu) ning varasemad krampihood.

Olge ettevaatlik, kui manustate levodopa/karbidopa patsientidele, kellel on esinenud müokardi infarkti või kellel on märke atriaalistest, nodaalsetest või ventrikulaarsetest arütmiatest. Sellistel patsientidel tuleb alge annuse kohandamise perioodil südamefunktsiooni jälgida eriti hoolikalt.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid

Mitteselektiivsete monoamiini oksüdaasi inhibiitorite võtmine tuleb katkestada vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist toimeainet modifitseeritult vabastavate levodopa/karbidopa kapsuleeritud ravimpreparaatidega (vt.lõik 4.3).

Numient'i võib võtta koos soovitatud annuses manustatava MAO inhibiitoriga, mis on selektiivne MAO inhibiitori B-tüübi, nt selegiliini ja rasagiliini, suhtes. Levodopa toimib teadaolevalt koostoides B-tüüpi MAO inhibiitoritega, mis võimendab levodopa toimet. Kombinatsiooni võib seostada raskekujulise ortostaatilise hüpotensiooniga.

Levodopa annuse vähendamine võib olla vajalik, kui lisatakse B-tüübi suhtes selektiivne MAO inhibiitor. Hoidke patsiente kõige madalamal annusel, mis on vajalik sümptomaatilise kontrolli saavutamiseks ja kõrvaltoimete minimeerimiseks.

Dopamiini D2 retseptori antagonistid, bensodiasepiinid ja isoniasiid

Dopamiini D2 retseptori antagonistid (nt fenotiasiidid, butürofenoonid,isperidoon), bensodiasepiinid ja isoniasiid võivad vähendada levodopa ravitoimet. Neid ravimtooteid koos levodopa/karbidopaga manustavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravivastuse kadumise suhtes.

Tritsüklilised antidepressandid

Harvadel juhtudel on teatatud kõrvaltoimetest, sh hüpertensioonist ja düskineesiast, mis tulenevad tritsükliliste antidepressantide ja levodopa/karbidopa kooskasutamisest.

Antihüpertensiivid

Teatud antihüpertensiive võtvate patsientide ravile levodopa ja dekarboksülaasi inhibiitori kombinatsioonide lisamisel on esinenud sümptomaatilist posturaalset hüpotensiooni. Selle toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadi ravirežiimis võib olla vajalik tiitrimisfaasis kohandada antihüpertensiivse(te) ravimpreparaadi/ravimpreparaatide koguseid.

Antikolinergikumid

Antikolinergilised ravimpreparaadid võivad mõjuda koos levodopaga sünergistlikult ja vähendada treemori nähte. Kooskasutamine võib aga põhjustada tahtmatute motoorikahäirete ägenemist. Antikolinergilised ravimpreparaadid võivad imendumise aeglustumise tõttu vähendada levodopa toimet. Vajalik võib olla levodopa annuse kohandamine.

Fenütoiin ja papaveriin

On esinenud harvu teateid, et fenütoiin ja papaveriin on pööranud levodopa soodsat mõju Parkinsoni tõvele. Patsiente, kes võtavad neid tooteid koos levodopa/karbidopaga, tuleb ravivastuse kadumise suhtes hoolikalt jälgida.

COMT inhibiitorid

Selle toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa kapsuleeritud toote ja COMT inhibiitorite, nt entakapooni koosmanustamise toimet ei ole uuritud. Entakapooni lisamine levodopa/karbidopale on levodopa biosaadavust tõestatult tõstnud 30 %. Võimalik, et toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa kapsuleeritud ravimpreparaadi annust tuleb COMT inhibiitorite kooskasutamisel vähendada.

Rauasoolad

Levodopa/karbidopa ja rauasoolade või rauasoolasid sisaldavate multivitamiinide kooskasutamisel tuleb olla ettevaatlik. Rauasoolad võivad levodopa ja karbidopaga koos moodustada kelaate. Raudsulfaate sisaldavaid tooteid tuleb manustada levodopast/karbidopast eraldi, jättes manustamiste vahele võimalikult pika ajavahe (vt lõik 4.2).

Koostoime alkoholiga

In vivo ei põhjustanud Numient'i koosmanustamine kuni 40 %-mahuprotsendilise alkoholiga levodopa või karbidopa annuse alanemist.

Koostoime toiduga

Tervetel täiskasvanutel alandas Numient'i suukaudne manustamine päast kõrge rasva- ja kalorisaldusega einet levodopa $C_{\max}$ 21 %, samas kui levodopa imendumismäär ($AUC_{\inf}$) sarnanes (13 % tõus) tühja kõhuga manustamisel tuvastatule (vt lõik 5.2). Manustamine koos suure rasva- ja kalorisaldusega einega aeglustab levodopa imendumist kuni 2 tunni võrra (vt lõik 4.2).

Kui toimeainet modifitseeritult vabastava kõvakapsli sisu raputati väikese koguse (nt 2 supilusikatäit) pehme toidu, nt õunamoosi, jogurti või pudingu peale, oli levodopa imendumise kiirus ja määr sarnane sellele, mida täheldati tühja kõhuga manustamisel.

Levodopa konkureerib transpordi osas teatud aminohapetega, seega võivad kõrge valgusisaldusegaained levodopa imendumist kahjustada.

Levodopa ja karbidopa toime teiste ravimpreparaatide metabolismile

Levodopa ja karbidopa inhibeerivat või indutseerivat toimet ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Levodopa/karbidopa kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Numient'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui kasu emale kaalub üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Karbidopa eritub rottide piima, kuid pole teada, kas karbidopa või selle metaboliidid erituvad ka inimese rinnapiima. Üht imetavat Parkinsoni tõvega ema hõlmanud uuringus teatati levodopa eritumisest inimese rinnapiima. Andmed levodopa/karbidopa või nende metaboliitide toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Rinnaga toitmine tuleb Numient-ravi ajaks lõpetada.

Fertiilsus

Andmed selle levodopa või karbidopa toime kohta inimeste viljakusele puuduvad. Levodopa toimet fertiilsusele hinnati hiirtega läbi viidud uuringutes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levodopal võib olla tugev toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Teatud kõrvaltoimed, nt unisus ja uimasus, millest on teatatud seoses selle toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadiga, võivad mõjutada teatud patsientide autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Patsiente, keda ravitakse selle toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadiga ning kellel esineb somnolentsust ja/või äkilisi uinumishooge, tuleb teavitada, et nad hoiduksid autojuhtimisest ning tegevustest, kus erksuse kadumine võib seada neid või teisi inimesi raskete kehavigastuste või surma ohtu (nt masinate käsitlemine), kuni sellised korduvad hood ja somnolentsus on kadunud (vt ka lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Numient'iga seoses teatati kõige sagedamini järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus, mis esines umbes 12 % kõigist patsientidest; pearinglus, peavalu ja düskineesia, millest igaüks esines umbes 8 % patsientidest; ning insomniat, mis esines umbes 6 % patsientidest. Numient'i kliinilistes uuringutes teatati raskekujulistest seedeelundkonna verejooksudest (aeg-ajalt) ning allergilisest tursest (aeg-ajalt). Levodopa/karbidopa ravimpreparaatidega võib esineda sümptomite kompleksi, mis meenutab maliigset neuroleptilist sündroomi ja rabdomüolüüsi, ehkki Numient'i kliinilistes uuringutes pole ühtki juhtumit esinenud.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi (tabel 3).

Esinemissageduse määratlus on järgmine: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduskategoorias on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed

	Numient'i kliinilise väljatöötamise käigus täheldatud kõrvaltoimed			
Organsüsteemi klassid	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata ^{a)}
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Melanoom (vt lõik 4.4)	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia	Agranulotsütoos, trombotsütopeenia, leukopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired		Kehakaalu langus	Vähenenud söögiisu, kehakaalu langus	
Psühhiaatrilised häired		Kognitiivsed häired, segasusseisund, hallutsinatsioonid, depressioon (vt lõik 4.5), ärevus, ebatavalised unenäod, insomni	Psühhootiline episood, impulsi häired (vt lõik 4.4), agitatsioon	Enesetapukatse (vt lõik 4.4), orientatsioonikadu, dopaminergilise düsregulatsiooni sündroom, eufooria, libiido tõus
Närvisüsteemi häired		Düstoonia, ravimi hootine toime, düskineesia, somnolentsus, kõnnaku häired, uimasus, Parkinsoni tõve ägenemine, paresteesia, peavalu, treemor	Krambid, äkilised uinumishood (vt lõik 4.4), trismus, rahutute jalgade sündroom	Maligne neuroleptiline sündroom (vt lõigud 4.3 ja 4.4), ataksia
Silma kahjustused			Hägune nägemine, diploopia, müdriaas	Okulogüürne kriis, latentse Horneri sündroomi aktiveerumine, blefarospasm
Südame häired		Südame rütmihäired ^{b)} (vt lõik 4.4)	Südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired		Ortostaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.4 ja 4.9), hüpertensioon (vt lõik 4.5)	Sünkoop, tromboflebiit	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe		Ebaharilik hingamisrütm, hääle kähedus
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, suukuivus, oksendamine	Gastrointestinaalne verejooks, peptiline haavandtõbi (vt lõik 4.4), düsfaagia, düspepsia,	Tumenenud sülg, bruksism, luksumine, sialorröa

	Numient'i kliinilise väljatöötamise käigus täheldatud kõrvaltoimed			
Organsüsteemi klassid	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata ^{a)}
			düsgeusia, glossodüünia, kõhugaasid	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Kuumahood, hüperhidroos, lööve (vt lõik 4.3)	Allergiline turse, sügelus (vt lõik 4.3)	Henoch-Schönleini purpur, urtikaaria (vt lõik 4.3), juuste väljalangemine, eksanteem, tumenenud higi
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid		
Neerude ja kuseteede häired			Kusepeetus	Tumenenud uriin, uriinipidamatus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Priapism
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kukkumine, perifeerne turse, südamega mitteseotud valu rinnus, astenia, kurnatus	Haiglane enesetunne	
Uuringud			ASAT, ALAT, LDH, bilirubiini, veresuhkru, kreatiniini, kusihaigete tasemete tõus, hemoglobiini ja hematokriti väärtuste langus; veri uriinis	Uurea lämmastiku, aluselise fosfataasitase tõus; positiivne Coombsi test; leukotsüüdid ja bakterid uriinis.

a) Kõrvaltoimeid ei ole Numient'i kliinilise väljatöötamise käigus tuvastatud, kuid neist on teatatud teiste levodopa/karbidopa ravimpreparaatidega seoses.

b) Kombineeritud termin, mis hõlmab kodade fibrillatsiooni, kodade laperdust, atriuventrikulaarset blokaadi, kimbu sääre blokaadi, siinussõlme nõrkuse sündroomi, bradükardiat ja tahhükardiat

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Äkiline uinumishoog

Numient seostatakse somnolentsusega ning seda on väga harva seostatud liigse päevase unisuse ning äkiliste uinumishoogudega.

Impulsi häired

Dopamiini agonistide ja/või teiste dopaminergiliste ravivõtete, sh levodopa ja Numient'i kasutamisel võivad tekkida impulsi häired, sh patoloogiline mägurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsivne kulutamine või ostmise, söömishoosid ja sundsöömine, samuti dopamiini düsregulatsiooni sündroom (vt lõik 4.4).

Laboratoorsed väärtused

Väga harvadel juhtudel on levodopa/karbidopa ravil olevatel patsientidel teatatud feokromotsütoomi väärdiagnoosist. Plasma ja uriini katekolamiinide ja nende metaboliitide tasemete tõlgendamisel levodopa või levodopa/karbidopa ravil olevatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi kaudu, mis on loetletud [V lisas](#).

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Dopaminergilisest ülestimulatsioonist võib oodata levodopa/DDC inhibiitori üleannustamise akuutseid sümptomeid. Paarigrammistest annustest võivad tekkida kesknärvisüsteemi häired, kasvav kardiovaskulaarsete häirete esinemise tõenäosus (nt hüpotensioon, siinustahhükardia) ja suuremate annuste juures raskekujulisemad psühhiaatrilised probleemid. Levodopa üleannus võib lisaks dopaminergilisele ülestimulatsioonile põhjustada süsteemseid tüsistusi.

Ravi

Levodopa/DDC toodete ägeda üleannustamise ravi on samasugune nagu levodopa ägeda üleannustamise ravi. Selle kombineeritud ravimpreparaadi toime pööramisel ei ole abi püridoksiinist. Tuleb alustada elektrokardiograafilist jälgimist ning jälgida patsienti hoolikalt arütmiate tekke suhtes; vajadusel tehke sobivat antiarütmilist ravi. Edasine ravi peab toimuma vastavalt kliinilistele näidustustele või riikliku mürgistuskeskuse soovitusetele, kui need on olemas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: parkinsonismivastased ained, dopaminergilised ained, ATC-kood: N04BA02

Toimemehhanism

Levodopa on dopamiini lähteaine ning seda antakse Parkinsoni tõve korral dopamiini asendusravina.

Karbidopa on perifeersete aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitor. See hoiab ära levodopa metaboliseerumise dopamiiniks perifeerses vereringes, tagades nii suurema annuse jõudmise ajju, kus dopamiin avaldab ravitoimet. Levodopa madalamat annust võib kasutada koos karbidopaga, vähendades perifeersete kõrvaltoimete esinemist ja raskusastet.

Farmakodünaamilised toimed

Levodopa suukaudsel manustamisel dekarboksüleerub see ekstraserebraalsetes kudedes kiiresti dopamiiniks, nii et kesknärvisüsteemi jõuab muutumatuna vaid väike osa igast annusest. Seetõttu tuleb adekvaatse ravitoime saavutamiseks manustada suuri koguseid levodopat ning nendega võivad sageli kaasneda iiveldus ja teised kõrvaltoimed, millest mõned on seotud ekstraserebraalsetes kudedes tekkinud dopamiiniga.

Karbidopa ei lase perifeersel levodopal dekarboksüleeruda. See ei läbi vere-aju barjääri ega mõjuta levodopa metabolismi kesknärvisüsteemis. Kuna dekarboksülaasi inhibeeriv toime on piiratud

ekstratserebraalsete kudede, muudab karbidopa koos levodopaga manustamine levodopa aju viimiseks rohkem kättesaadavaks. Karbidopa lisamine levodopale vähendab perifeerseid toimeid (iiveldus, oksendamine), mille põhjustab levodopa dekarboksüleerumine; karbidopa ei vähenda aga kõrvaltoimeid, mis tulenevad levodopa tsentraalsetest toimetest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Levodopaga varem mitteravitud Parkinsoni tõvega patsiendid

APEX-PD

Numient'i tõhusus varase Parkinsoni tõvega patsientidel tehti kindlaks randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, fikseeritud annusega, paralleelharudega 30-nädalases kliinilises uuringus, mis hõlmas 381 patsienti, kelle haiguse mediaankestus oli 1 aasta ning kes olid varem saanud levodopat ja dopamiini agoniste kas piiratud koguses või üldse mitte. Patsiendid jätkasid stabiilsete kaasnevate ravimpreparaatidega Parkinsoni tõve vastast ravi. Sobivad patsiendid randomiseeriti (1:1:1:1) saama kas platseebot või ühte kolmest fikseeritud levodopa/karbidopa annusest: 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg või 390 mg/97,5 mg kolm korda päevas. Patsientidel ei olnud lubatud võtta täiendavat levodopat või katekool-O-metüüli transferaasi (COMT) inhibiitoreid. Patsiendid, kes said toimeainet modifitseeritult vabastavat levodopa/karbidopa ravimpreparaati, alustasid ravi tasemelt 95 mg levodopat/23,75 mg karbidopat kolm korda päevas (TID). Annust suurendati alates 4. päevast ning kõrgeim sihtannus (390 mg levodopat/97,5 mg karbidopat TID) saavutati 22. päeval.

Esmase tõhususe tulemusnäitaja oli ühtlustatud Parkinsoni tõve hindamisskaala (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS) II osa (igapäevategevused) keskmine muutus võrreldes algtasemega pluss III osa motoorika seis 30. nädalal või enneaegsel katkestamisel. Kõik kolm toimeainet modifitseeritult vabastavat levodopa/karbidopa ravirežiimi oli esmasel mõõtmisel (tabel 4) platseebost statistiliselt oluliselt paremad.

Tabel 4: UPDRS II osa keskmine muutus võrreldes algtasemega pluss III osa seis 30. nädalal (või varasel katkestamisel) levodopaga varem mitteravitud Parkinsoni tõvega patsientidel (APEX-PD)

Ravi	Keskmine UPDRS (II ja III osa) tulemus ^{a)}		
	Algtase ^{b)}	30. nädal (või varane katkestamine)	Muutus võrreldes algtasemega 30. nädalal (või varasel katkestamisel) ^{c)}
Platseebo	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) UPDRS-i puhul näitavad suuremad tulemused kahjustuse suuremat raskusastet

b) Kõik väärtused põhinevad 361 ravikavatsusliku populatsiooni patsiendil, kellel olid kehtivad uuringu lõpu tulemused

c) Negatiivsed arvud näitavad paranemist võrreldes algtase väärtusega

d) Kolm korda päevas

e) P-väärtus on alla 0,05 versus platseebo

Kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsiendid

Numient'i efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsientidel on hinnatud 2 topeltpimedas aktiivse kontrolliga uuringus: paralleeluuringus ADVANCE-PD (uuring IPX066-B09-02; 22 nädalat) ning ristuuris ASCEND-PD (uuring IPX066-B-09-06 osa 1; 11 nädalat).

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks ravimi mõjukao ("off") tundide protsentuaalne näit ärkveloleku ajal. Peamisteks teisesteks tulemusnäitajateks olid ravimi mõjukao aeg, mõju aeg ("on") ilma häiriva düskineesiata ning UPDRS osade II+III skoor. ADVANCE-PD uuringus hinnati ka muutuse kliinilist globaalset muljet.

ADVANCE-PD

ADVANCE-PD uuring oli 22-nädalane uuring, mis koosnes 3-nädalasest uuringueelsest toimeainet vahetult vabastava levodopa-/karbidoparavi annuse kohandamisest enne 6-nädalast üleminekut Numient'ile. Järgmisena randomiseeriti patsiendid topeltpimedale levodopa-/karbidoparavile või Numient ravile. Uuring hõlmas 471 patsienti, kes olid olnud stabiilsel ravil ja saanud enne uuringuga liitumist vähemalt 400 mg levodopat päevas. Kaasnevate parkinsonismivastaste ravimpreparaatide annus hoiti stabiilne. Patsientidel ei olnud uuringu ajal lubatud võtta täiendavat levodopat/karbidopat ega katekool-O-metüüli transferaasi (COMT) inhibeervaid ravimpreparaate. Kokku randomiseeriti 393 patsienti (keskmine vanus 63,2 aastat; 65 % mehed).

ASCEND-PD

ASCEND-PD uuring oli randomiseeritud, topeltpime, 2 raviharuga, 2-perioodiline ristuur, kuhu kaasati 110 patsienti stabiilsel levodopa/karbidopa/entakapooni (LCE) ravil, mis hõlmas vähemalt 400 mg levodopat päevas. Minimaalne annustamissagedus oli neli korda päevas vähemalt 4-nädalase perioodi vältel. Parkinsonismivastaste ravimpreparaatide annus hoiti uuringu ajal stabiilne. LCE ravilt mindi Numient-ravile üle 6-nädalase perioodi vältel. Pärast annuse teisendamist randomiseeriti 91 uuringupatsienti (keskmine vanus: 64,1 aastat; 75 % mehed) saama Numient' ja uuringueelset LCE-d või siis vastupidi. Efektiivsusandmed põhinevad 84 patsiendil, kes läbisid uuringu erandiks on patsiendipäeviku andmed, mis põhinevad 83 patsiendil. Iga topeltpime uuringuperiood kestis 2 nädalat. Perioodide vahel said kõik patsiendid 1 nädala avatud Numient-ravi.

Kõige sagedamini teatatud kaasnevad ravimpreparaadid Parkinsoni tõvega randomiseeritud patsientidel olid dopamiini agonistid (64 %) ja MAO inhibiitorid (37 %).

Tulemused

Uuringu põhitulemused on võetud kokku tabelis 5.

Tabel 5. Kaugelearenenud Parkinsoni tõve uuringute põhitulemused

Uuring	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (ristuuring)	
Patsientide arv				
N sisenenud	471		110	
N üleminekul	450		110	
N randomiseeritud	393		91	
N lõpetanud	368		84	
Randomiseeritud patsientide näitajad				
Vanus [a (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
PD kestus [a (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Tulemused				
Uuringu harud	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Annus (mg), mediaan (vahemik)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 495 (735; 4 900)	600 (400; 1 600)
Ravimi mõjukao protsent ajast*				
Algtase, keskmine	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Tulemusnäitaja, keskmine	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Vahe (95 % CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Mõjukao aeg (h)*				
Algtase, keskmine	6,1	5,9	5,9	
Muutus tulemusnäitaja mõõtmise hetkel	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Vahe (95 % CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-väärtus	0,0001		< 0,0001	
Ravimi mõjuaeg ilma häiriva düskineesiata (h)*				
Algtase, keskmine	10,0	10,1	9,8	
Muutus tulemusnäitaja mõõtmise hetkel	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Vahe (95 % CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-väärtus	0,0002		< 0,0001	
UPDRS_{II-III} skoor				
Algtase, keskmine	32,3	32,4	32,0	
Muutus tulemusnäitaja mõõtmise hetkel	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Vahe (95 % CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-väärtus	< 0,0001		0,0233	
Ravivastusega patsientide analüüs				
≥ 1 h paranemine ravimi mõjukao ajas (95 % CI)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
p-väärtus	< 0,0001		0,0094	
CGI-C oluline paranemine (95 % CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	–	–
p-väärtus	< 0,0001		–	

Lühendid: CGI-C: muutuse kliiniline globaalne mulje alates algtasemest; CI: usaldusvahemik; IR: toimeainet vahetult vabastav; LCE: levodopa/karbidopa/entakapoon; L-dopa†: levodopa/karbidopa; LS: vähimruudud; PD: Parkinsoni tõbi; SD: standardhälve; –: puudub; h: tundi; a: aastat.

*Uuringus ADVANCE-PD kasutati uuringu lõpus kovariantsuse analüüsi (ANCOVA) mudelit, kus ravi ja keskused olid peamised mõjurid ning ravi koostoime kestus keskuse ja algtaseme järgi olid kovariandid.

ASCEND-PD uuringu andmeid analüüsiti standardse kombineeritud variantsusmudeli analüüsiga. Fikseeritud mõjuriteks olid ravi, järgnevus ja periood, uuritavatevahelised ja uuritavapõhised tegurid kaasati juhuslike mõjudena. ASCEND-PD uuring ei andnud perioodi, järgnevuse/ülekandumise toime tõendeid (kõigi p-väärtus > 0,10).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Numient'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta idiopaatilise Parkinsoni tõve ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

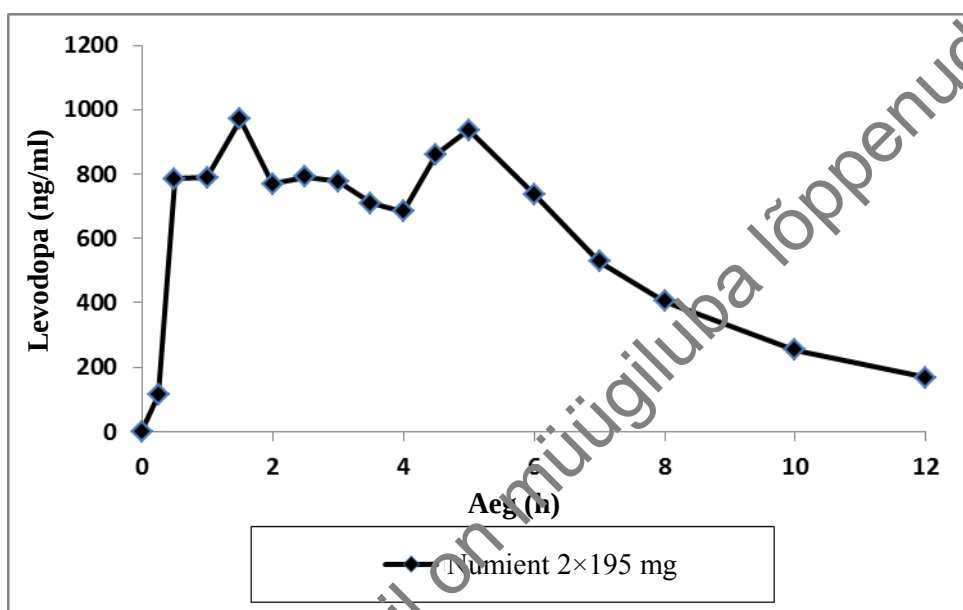
5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Levodopa

Numient'i farmakokineetikat hinnati tervetel uuritavatel pärast ühe annuse manustamist ning Parkinsoni tõvega patsientidel ühe ja mitme annuse manustamise järel. Tervete täiskasvanute ühe annuse farmakokineetika pärast 2 Numient 195 mg levodopa/48,75 mg karbidopa kapsli suukaudset manustamist on esitatud joonisel 1.

Joonis 1: Levodopa plasmakontsentratsioonide keskmise kontsentratsiooniaja profiilid 22 täiskasvanul pärast 2 Numient 195 mg levodopa/48,75 mg karbidopa kapsli ühekordset manustamist



Numient'ist saadava levodopa biosaadavus patsientidel oli u 70 %, võrreldes toimeainet vahetult vabastava levodopa/karbidopaga. Võrreldavates annustes annab Numient tulemuseks levodopa tippkontsentratsioon (C_{max}), mis on 30 % toimeainet vahetult vabastava levodopa/karbidopa toimest. Pärast algset tipptaset, mis saabub umbes ühe tunni pärast, säilivad plasmakontsentratsioonid enne langemist umbes 4 kuni 5 tundi. Plasma tippkontsentratsioonid saavutatakse u 4,5 tunniga. Parkinsoni tõvega patsientidel oli mitme annuse farmakokineetika võrreldav ühe annuse farmakokineetikaga, st toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadi puhul esines väga väike levodopa akumulatsioon.

Pärast mitme annuse manustamist patsientidele vähendas toimeainet modifitseeritult vabastav levodopa/karbidopa levodopa plasma kontsentratsioonide taseme kõikumisi, kusjuures tipu/alamtaseme kõikumisindeks oli 1,5 ning levodopa akumulatsioon oli minimaalne.

Karbidopa

Pärast toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadi suukaudset annustamist saabus maksimaalne kontsentratsioon umbes 3,5 tunni järel. Sellest ravimpreparaadist saadava karbidopa biosaadavus patsientidel oli u 50 %, võrreldes toimeainet vahetult vabastava karbidopa tablettidega.

Toidu toime

Tervetel täiskasvanutel alandas toimeainet modifitseeritult vabastava levodopa/karbidopa ravimpreparaadi suukaudne manustamine pärast kõrge rasva- ja kalorisaldusega einet $C_{\max}$ 21 %. Levodopa imendumismäär (AUC_{inf}) sarnanes (13 % tõus) tühja kõhuga manustamisel tuvastatule. Manustamine koos suure rasva- ja kalorisaldusega einega viivitab levodopa imendumist kuni 2 tundi.

Kui toimeainet modifitseeritult vabastava kõvakapsli sisu raputati väikese koguse pehme toidu, nt õunamoosi peale, oli levodopa imendumise kiirus ja määr sarnane sellele, mida täheldati tühja kõhuga manustamisel.

Levodopa konkureerib transpordi osas teatud aminohapetega, seega võivad kõrge valgusisaldusegaained levodopa imendumist kahjustada.

Jaotumine

Levodopa

Levodopa seondub plasmavalguga üksnes väikeses koguses (10–30 %). Levodopa läbib vere-aju barjääri tänu suurte neutraalsete aminohapete aktiivsetele transporteritele.

Karbidopa

Karbidopa seondub plasmavalkudega umbes 36 %. Karbidopa ei läbi vere-aju barjääri kliiniliselt olulistes annustes.

Biotransformatsioon

Levodopa

Levodopa metaboliseerub ulatuslikult erinevateks metaboliitideks. Kaks peamist metaboolset rada on dekarboksüleerumine dopa dekarboksülaasi (DDC) ja O-metüülimine katekool-O-metüültransferaasi (COMT) poolt. Muutumatult levodopa moodustab alla 10 % uriiniga väljutatavast kogusest. Levodopa terminaalse faasi eliminatsiooni poolväärtusaeg, antiparkinsonistliku tegevuse aktiivne pool, on karbidopa juuresolekul umbes 2 tundi.

Karbidopa

Karbidopa metaboliseerib kaheks peamiseks metaboliidiks: α -metüül-3-metoksü-4-hüdroksüfenüülpropioonhappe ning α -metüül-3, 4-dihüdroksü-fenüülpropioonhappe. Need kaks metaboliiti väljutatakse peamiselt uriiniga, kas muutumatult või glükuroniidina. Muutumatult karbidopa moodustab 30 % uriiniga väljutatavast kogusest. Karbidopa terminaalse faasi eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 2 tundi.

Annuse lineaarsus

Numient näitab annusega proportsionaalset farmakokineetikat nii karbidopa kui ka levodopa puhul levodopa annusetugevuse vahemikus 95–245 mg.

Neerupuudulikkus

Muutumatult levodopa väljutamine neerude kaudu moodustab üksnes 10 % kliirensist. Seega võib neerufunktsiooni kahjustus kergelt mõjutada kokkupuudet levodopaga. Toimeainet modifitseeritult vabastavat levodopa/karbidopat tuleb manustada ettevaatlikult, juhul kui patsiendil on raskekujuline neerukahjustus (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Puuduvad uuringud levodopa ja karbidopa farmakokineetika kohta maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). Toimeainet modifitseeritult vabastavat levodopa/karbidopat tuleb manustada ettevaatlikult, juhul kui patsiendil on raskekujuline maksakahjustus.

Lapsed

Puuduvad uuringud levodopa ja karbidopa farmakokineetika kohta Numient manustamise korral lastele.

Eakad

Patsientide farmakokineetilistes uuringutes pärast üht Numient annust suurenes süsteemne kokkupuude levodopaga üldiselt koos vanusega, kusjuures eakatel (≥ 65 aastat) olid AUC väärtused keskmiselt u 15 % kõrgemad kui noorematel uuritavatel (< 65 aastat).

Sugu

Levodopa

Pärast üht Numient'i annust oli Parkinsoni tõvega patsientidel levodopa plasma AUC ja $C_{\max}$ naistel kõrgem kui meestel (keskmiselt 37 % AUC ning 35 % $C_{\max}$ osas). Neid erinevusi võib suures osas seletada naiste väiksema kehakaaluga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktiivtoksilisus

Nii levodopa kui ka karbidopa-levodopa kombinatsioonid on küülikutel põhjustanud sisikonna ja skeleti väärarenguid.

Hiirtel, rottidel ja ahvidel üksnes levodopaga või levodopa ja karbidopa kombinatsiooniga läbi viidud korduva annuse toksikoloogilistes uuringutes ei tuvastatud toimet isaste ega emaste reproduktiivorganitele. Levodopa on näidanud kerget toimet isaste rottide paaritumiskäitumisele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Viinhape
Etüülselluloos
Hüpromelloos
Naatriumtärklisglükolaat
Naatriumlaaurüülsulfaat
Povidoon
Talk
Metakrüülhappe – metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1)
Metakrüülhappe – metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:2)
Trietüülsitraat
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Indigokarmiin (E132) lakk
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Tint

SB-6018 sinine tint
Šellak (E904)
Propüleenglükool
Indigokarmiin (E132) lakk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

90 päeva pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatu valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist keeratava korgiga. Pudelisse on lisatud desikandi pakike.

Üks pudel sisaldab 25, 100 või 240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Numient 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid

EU/1/15/1044/001 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/002 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/003 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

Numient 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid

EU/1/15/1044/004 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/005 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/006 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

Numient 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid

EU/1/15/1044/007 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/008 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/009 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

Numient 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid

EU/1/15/1044/010 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/011 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/012 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED.
- D. RAVIMPREPARAADI OHTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURLD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse teinõuanded ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP/KAST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Numient 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
levodopa/karbidopa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 95 mg levodopat ja 23,75 mg karbidopat (monohüdraadina)
Üks kapsel sisaldab 145 mg levodopat ja 36,25 mg karbidopat (monohüdraadina)
Üks kapsel sisaldab 195 mg levodopat ja 48,75 mg karbidopat (monohüdraadina)
Üks kapsel sisaldab 245 mg levodopat ja 61,25 mg karbidopat (monohüdraadina)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

25 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit
240 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelake tervelt alla, ärge närige.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast pudeli avamist kasutada ära 90 päeva jooksul.

Avatud:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Numient 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/001 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/002 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/003 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

Numient 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/004 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/005 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/006 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

Numient 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/007 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/008 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/009 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

Numient 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/010 (25 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/011 (100 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/012 (240 toimeainet modifitseeritud vabastavat kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Ravimil on müügiluba lõppenud

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL/HDPE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Numient 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Numient 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
levodopa/karbidopa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 95 mg levodopat ja 23,75 mg karbidopat (monohüdraadina)
Üks kapsel sisaldab 145 mg levodopat ja 36,25 mg karbidopat (monohüdraadina)
Üks kapsel sisaldab 195 mg levodopat ja 48,75 mg karbidopat (monohüdraadina)
Üks kapsel sisaldab 245 mg levodopat ja 61,25 mg karbidopat (monohüdraadina)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

25 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit
100 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit
240 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Neelake tervelt alla, ärge näriga.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast pudeli avamist kasutada ära 90 päeva jooksul.

Avatud:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Amneal Pharma logo

12. MÜÜGILOA NUMBRID

Numient 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/001 (25 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/002 (100 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/003 (240 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)

Numient 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/004 (25 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/005 (100 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/006 (240 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)

Numient 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/007 (25 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/008 (100 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/009 (240 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)

Numient 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
EU/1/15/1044/010 (25 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/011 (100 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)
EU/1/15/1044/012 (240 toimeainet modifitseeritult vabastavat kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: Teave patsiendile

Numient 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid

Numient 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid

Numient 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid

Numient 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad kõvakapslid
Levodopa/karbidopa

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Numient ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Numient'i kasutamist
3. Kuidas Numient'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Numient'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Numient ja milleks seda kasutatakse

Numient sisaldab ühes kõvakapslis kaht erinevat ravimit, levodopa ja karbidopa.

- levodopa muutub teie ajus aineks nimega dopamiin. Dopamiin aitab vähendada Parkinsoni tõve sümptomeid
- karbidopa kuulub aromaatsete aminohapete dekarboksülaasi inhibiitorite nimeliste ravimite rühma. See aitab levodopa tõhusamalt mõjuda, aeglustades levodopa kehas lagunemise kiirust.

Numient'i kasutatakse Parkinsoni tõve sümptomite vähendamiseks täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Numient'i kasutamist

Ärge võtke Numient'i:

- kui olete levodopa või karbidopa või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on silma kahjustus nimega kitsa nurga glaukoom;
- kui teil on feokromotsütoom (harvaesinev neerupealiste kasvaja);
- kui te võtate teatud ravimeid depressiooni ravimiseks [mitteselektiivsed monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid]. Nende ravimite võtmine tuleb lõpetada vähemalt kaks nädalat enne Numient'i võtmise alustamist (vt ka lõiku „Muud ravimid ja Numient“);
- kui teil on olnud maliigset neuroleptilist sündroomi (NMS – harvaesinev raskekujuline reaktsioon ravimitele, millega ravitakse raskeid vaimseid häireid);
- kui teil on esinenud mittetraumaatilist rabdomüolüüsi (harvaesinev lihashäire).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Numient võtmist nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on, on olnud või tekivad:

- äkilised uinumishood või kui tunnete end aeg aeg-ajalt väga unisena
- ükskõik milline raske vaimse häire vorm, nt psühhooos
- masendustunne, enesetapumõtted või märkate ebatavalisi muutusi oma käitumises
- värisemine, ärevus, segadus seisund, palavik, kiire pulss või suured kõikumised vererõhus või märkate, et teie lihased tõmbuvad väga jäigaks või tõmblevad tugevalt. Selliste nähtude esinemisel **võtke kohe ühendust oma arstiga.**
- silmahaigus nimega krooniline avatud nurga glaukoom, sest teie annust võib olla vaja muuta ning teie silmade siserõhku on vaja jälgida
- melanoom või kahtlane nahakahjustus
- südamerabandus, südame rütmiprobleemid, vereringe- või hingamisprobleemid
- neeru- või maksaprobleemid
- soolehaavand (nimetatakse kas kaksteistsõrmiku- või peptiliseks haavandiks)
- endokriinne (hormonaalne) haigus
- bronhiaalastma
- sundkäitumine
- krambid
- madal vererõhk või pearinglus püstitõusmisel
- uued või ägenenud ebatavalised kehaliigtused (düskineesiad)

Kui te ei tea, kas mõni ülalnimetatutest käib teie kohta, pidage enne Numient'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui peate minema operatsioonile, siis öelge oma arstile, et võtate Numient'i.

Impulsi häired

Öelge oma arstile, kui teie või teie perekond/hooldaja märkab, et teil tekivad tungid või soov käituda teile ebatavalisel viisil või kui te ei suuda vastu panna impulssidele, soovidele või kiusatusele teha teatud toiminguid, mis võivad olla kahjulikud teie või teistele. Neid nimetatakse impulsi häireteks ning need võivad hõlmata mängurlust, liigtoomist või -kulutamist, ebatavaliselt kõrget seksuaalsust või seksuaalsete mõtete ja tunnete kasvut. **Voimalik, et teie arst peab ravi muutama.**

Analüüsid

Levodopat/karbidopat sisaldavate ravimite pikaajalisel kasutamisel võib vajalikuks osutuda teie südame-, maksa-, neerude- ja vererakkude funktsioonide testimine. Kui teil on vaja anda vere- või uriiniproovi, siis öelge arstile või öele, et võtate Numient'i. See ravim võib mõjutada teatud analüüside tulemusi.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Numient'i ei ole soovitatav kasutada alla 18 aasta vanustel patsientidel. Numient'i ohutust ja tõhusust patsientidel vanuses alla 18 aasta ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Numient

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See tuleb sellest, et teised ravimid võivad muuta seda, kuidas Numient mõjub.

Ärge võtke Numient'i, kui olete viimase 14 päeva jooksul võtnud depressiooni ravimiseks ravimit nimega „mitteselektiivne monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitor“. Need ravimid on näiteks isokarboksasiid ja fenelsiin. Kui see kehtib teie kohta, ärge võtke Numient'i ning küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Kindlasti teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- Muud Parkinsoni tõve ravimid, nt antikolinergikumid (nt orfenadriin ja triheksüfenidüül), selektiivsed MAO-B inhibiitorid (nt selegiliin ja rasagiliin) ja COMT inhibiitor (nt entakapoon)
- Raudsulfaat (kasutatakse vere madalast rauasisaldusest tingitud aneemia ravimiseks). Levodopa/karbidopa võivad raua kasutamise kehale raskemaks teha. Seepärast ärge võtke üheaegselt Numient'i ning raualisandeid või multivitamiine, mis sisaldavad rauda. Kui olete nendest ühte võtnud, oodake enne teise võtmist vähemalt 2 või 3 tundi.
- Fenotiasiinid – nt kloorpromasiin, promasiin ja prokloroperasiin (kasutatakse vaimuhaiguste ravis)
- Bensodiasepiinid, nt alprasolaam, diasepaam ja lorasepaam, mida kasutatakse rahutuse ravis.
- Tritsüklilised antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks)
- Papaveriin (kasutatakse keha vereringe soodustamiseks)
- Kõrge vererõhu (hüpertensiooni) ravimid
- Fenütoiin, mida kasutatakse hoogude (krambid) ravis
- Isoniasiid, mida kasutatakse tuberkuloosi ravis
- Dopamiini antagonistid, midakasutatakse psüühiliste häirete, iivelduse ja oksendamise raviks

Numient koos toidu ja joogiga

Suure rasva- ja kalorisaldusega eine aeglustab levodopa imendumist kahe tunni võrra. Kui teie toidusedel sisaldab liiga palju valku (liha, munad, piim, juust), ei pruugi Numient nii hästi mõjuda nagu peaks. Ärge võtke oma kapsleid koos kõrge rasva- või valgusisaldusega einega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Numient'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Numient ei ole soovitatav raseduse ajal ning viljastumise võimalises eas, kuid rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutavatele naistele. Kuid teie arst võib otsustada määrata teile Numient'i, kui ravist saadav eeldatav kasu õigustab võimalikku riski sündimata lapsele.

Numient-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Numient võib põhjustada somnolentsust (liigset unisust) ning äkilisi uinumishooge. Seepärast peate hoiduma autojuhtimisest ning tegevustest, kus erksuse kadumine võib seada neid või teisi inimesi raskete kehavigastuste või surma ohtu (nt masinate käsitlemine), kuni sellised korduvad hood ja somnolentsus on kadunud.

3. Kuidas Numient võtta

- Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Teie arst ütleb teile täpselt, kui mitu Numient'i kapslit te peate iga päev võtma.
- Kui te pole kunagi varem levodopat võtnud, siis on Numient'i tavapärane algannus üks 95 mg kapsel kolm korda päevas kolme päeva jooksul. Sõltuvalt teie ravivastusest võib arst seejärel annust neljandal päeval suurendada.
- Kui te olete varem levodopat võtnud, siis teeb teie arst kindlaks sobiva algse ravirežiimi, lähtuvalt teie olemasolevast levodopa annusest.
- Numient'i tuleb võtta ligikaudu iga 6 tunni järel mitte rohkem kui 5 korda päevas.
- Võtke seda ravimit suukaudu koos klaasi veega. **Kapslid tuleb alla neelata tervelt. Ärge murdke kapsleid pooleks, purustage ega närige neid.**
- Kui teil on kapsli neelamisega raskusi, võite selle toote manustamiseks kapsli ettevaatlikult avada ning puistata kogu sisu väikese koguse (nt 2 supilusikatäit) pehme toidu peale, nt õunamoos, jogurt või puding. Ärge kuumutage ravimi/toidu segu ja ärge puistake kapsli sisu

kuumale toidule. Neelake ravimi ja toidu segu kohe ja täielikult alla, ärge närige ja ärge pange seda edaspidiseks kõrvale.

- Võtke kapsleid regulaarsete intervallide järel vastavalt arsti õpetusele.
- Ärge muutke kapslite võtmise aega ega võtke teisi Parkinsoni tõve ravimeid ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata. Ärge võtke Numient'i kapsleid vähem kui 4-tunniste vahedega.
- Numient'i võib võtta koos toiduga või ilma. Ärge võtke kapsleid koos suure rasva- või valgusisaldusega einega, kuna see aeglustab ravimi mõjuma hakkamise aega.
- Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui arvate, et Numient'i mõju on liiga tugev või liiga nõrk või kui teil tekib mõni kõrvaltoime.
- Sõltuvalt teie ravivastusest võib arst seejärel annust suurendada või vähendada ning annustamissagedust muuta.

Kui te võtate Numient rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Numient'i rohkem kui ette nähtud (või kui keegi on kogemata Numient'i alla neelanud), pidage kohe nõu arsti või apteekriga. Üleannustamise korral võite tunda segasust või erutust ning teie süda võib lüüa tavapärasest aeglasemalt või kiiremalt.

Kui te unustate Numient võtta

Võtke see niipea, kui see teile meenub, välja arvatud siis, kui on peaaegu aeg võtta järgmine annus. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke ülejäänud annused õigel ajal.

Kui te lõpetate Numient võtmise

Ärge lõpetage Numient võtmist ega muutke annust ilma eelnevalt arstiga rääkimata, isegi kui tunnete end paremini.

Ärge lõpetage Numient võtmist äkitselt

See võib põhjustada lihasprobleeme, palavikku ja vaimse seisundi muutusi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil tekib Numient-ravi ajal järgmisi sümptomeid, **võtke kohe ühendust oma arstiga:**

- Verejooks kõhus või soolestikus, mis võib avalduda verena väljaheites või tumenenud väljaheitega
- Allergiline reaktsioon, mille märkideks võivad olla nõgestõbi, sügelus, lööve, näo, huulte, keele või kurgu paistetus. See võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi
- Teie lihased muutuvad väga jäigaks või tõmblevad tugevalt, teil tekivad värinad, erutus, segasus, palavik, kiire pulss või vererõhu tugev kõikumine. See võib olla märk maliigsest neuroleptilisest sündroomist (NMS – harvaesinev raskekujuline reaktsioon ravimitele, millega ravitakse kesknärvisüsteemi häireid) või rabdomüolüüsist (harvaesinev raskekujuline lihashäire)

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- Iiveldus

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Kehakaalu langus
- Olematute asjade nägemine või kuulmine, depressioon, ärevus, liigne unisus, uinumis/magamisraskused, ebatavalised unenäod, segasus, halvenenud mälu ja mõtlemisvõime
- Tõmbelused ja korduvad liigutused või ebatavaline rüht, mille põhjuseks on tahtmatud lihaskokkutõmbed (düstoonia), ebatavalised tahtmatud liigutused (düskineesia), ravimi hootine toime („on“-„off“ fenomen), Parkinsoni tõve ägenemine, ebatavaline kõnnak, pearinglus, liigne unisus, torkiv või kipitav tunne kätes ja/või jalgades, värinad, peavalu
- Ebakorrapärane südamerütm
- Kõrge vererõhk, ebatavaliselt madal vererõhk püsti tõustes
- Hingamisraskused
- Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, suukuivus, oksendamine
- Kuumahood, liighigistamine, lööve
- Lihasspasmid
- Kukkumine
- Käte ja/või jalgade paistetus
- Valu rinnus, mis pole tingitud südamehaigusest
- Jõukaotus, kurnatus

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- Melanoom (teatud tüüpi nahavähk)
- Aneemia (vere punaliblede vähesus)
- Vähenenud söögiisu, kehakaalu tõus
- Psühhootiline episood, ärevus
- Impulsi häired (vt alt)
- Äkilised uinumishood, rahutute jalgade sündroom (ebameeldiv tunne jalgades koos tungiga neid liigutada), raskused suu avamisel, krampid
- Kahekordne nägemine, pupillide laienemine, hägune nägemine
- Südamepekslemine
- Minestamine, vereklomp või põletik veresoones
- Verejooks kõhus või soolestikus, peptiline haavand, neelamisraskused, seedehäired, ebatavaline maitse suus, põletustunne keelel, liigsed kõhugaasid
- Allergiline reaktsioon, mille märkideks võivad olla nõgestõbi, sügelus, lööve, näo, huulte, keele või kurgu paistetus, hingamis- või neelamisraskused, sügelus
- Võimetus urineerida
- Üldine halb enesetunne
- Suhkru, kusihaige ja/või maksaensüümide taseme tõus veres
- Ebatavalised tulemused neerufunktsiooni analüüsides ja/või veri uriinis

Lisaks võivad teile tekkida järgmised kõrvaltoimed

- Suutmatust panna vastu impulsile sooritada tegevusi, mis võivad olla kahjulikud, mille hulka võivad kuuluda:
 - Tugev impulss hasartmängudeks, hoolimata tõsistest tagajärgedest isiklikule elule või perekonnale
 - Muutunud või kasvanud seksuaalhuvi ja -käitumine, mis põhjustab suurt muret teile või teistele, nt suurenenud seksuaalsus
 - Kontrollimatu ja ülemäärane ostlemine või kulutamine
 - Söömisahood (suures koguses toidu söömine lühikese aja vältel) või sundsöömine (tavapärasest suurema koguse söömine, mis ületab nälja kustutamiseks vajaliku)

Rääkige oma arstile, kui märkate selliseid käitumisi; arst arutab teiega sümptomite valitsemise ja vähendamise võtteid.

Lisaks on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mille esinemise tõenäosus on teadmata:

- Madal vererakkude arv (valged verelibled, trombotsüüdid)
- Teatud Parkinsoni tõve vastaste ravimite väärkasutus
- Enesetapukatse, suunataju kadu, suurenenud seksuaalsus

- Raskekujulised ja pikaajalised ebanormaalsed silmaliigutused, Horneri sündroom (langev silmalaug, väike pupill ja suurenenud higistamine ühel näopoolel), silmalau tõmbused
- Ebaharilik hingamisrütm
- Ohter või tume sülg, hammaste kiristamine, luksumine
- Juuste väljalangemine, lööve (sh raskekujuline lööve nimega Henoch-Schönleini purpur), tume higi

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kõrvaltoimete tekkimisel pidage nõu arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem teavet ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas Numient säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbi ja pudelil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Pärast pudeli avamist kasutage ravim ära 90 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Numient sisaldab

- Numient toimeained on levodopa ja karbidopa
 - Üks 95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 95 mg levodopat ja 23,75 mg karbidopat (monohüdraadina)
 - Üks 145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 145 mg levodopat ja 36,25 mg karbidopat (monohüdraadina)
 - Üks 195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 195 mg levodopat ja 48,75 mg karbidopat (monohüdraadina)
 - Üks 245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 245 mg levodopat ja 61,25 mg karbidopat (monohüdraadina)
- Teisteks koostisaineteks on mikrokristalliline tselluloos, mannitool, viinhape, etüütselluloos, hüpromelloos, naatriumtärklisglükolaat, naatriumlaurüülsulfaat, povidoon, talk, metakrüülhappe – metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1), metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:2), trietüülsitraat, naatriumkroskarmelloos ja magneesiumstearaat
- Kõvakapsli kesta koostisained on indigokarmiin (E132) lakk, kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171) ja želatiin
- Tindi koostisosad on SB-6018 sinine tint, šellak (E904), propüleenglükool ja indigokarmiin (E132) lakk

Kuidas Numient välja näeb ja pakendi sisu

Numient on toimeainet modifitseeritud vabastav kõvakapsel.

95 mg/23,75 mg toimeainet modifitseeritud vabastav kõvakapsel

Valge keha ja sinise kaanega 18 × 6 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „95“.

145 mg/36,25 mg toimeainet modifitseeritud vabastav kõvakapsel

Helesinise keha ja sinise kaanega 19 × 7 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „145“.

195 mg/48,75 mg toimeainet modifitseeritud vabastav kõvakapsel

Kollase keha ja sinise kaanega 24 × 8 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „195“.

245 mg/61,25 mg toimeainet modifitseeritud vabastav kõvakapsel

Sinise keha ja sinise kaanega 23 × 9 mm kapslid, millele on sinise tindiga trükitud „IPX066“ ja „245“.

Numient kapsleid turustatakse plastpudelites, milles on desikandi pakike ja peal plastkork, sees kas 25, 100 või 240 kõvakapslit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.