

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Numient 95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Kukin kapseli sisältää 95 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa (monohydraattina)

145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Kukin kapseli sisältää 145 mg levodopaa ja 36,25 mg karbidopaa (monohydraattina)

195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Kukin kapseli sisältää 195 mg levodopaa ja 48,75 mg karbidopaa (monohydraattina)

245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Kukin kapseli sisältää 245 mg levodopaa ja 61,25 mg karbidopaa (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava kapseli, kova

95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Valkoinen runko-osa ja sininen 18×6 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "95" sinisellä musteella.

145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Vaaleansininen runko-osa ja sininen 19×7 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "145" sinisellä musteella.

195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Keltainen runko-osa ja sininen 24×8 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "195" sinisellä musteella.

245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Sininen runko-osa ja sininen 23×9 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "245" sinisellä musteella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Numient on tarkoitettu aikuisten Parkinson-potilaiden oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Numientia suositellaan annettavaksi suun kautta noin joka kuudes tunti. Ei ole suositeltavaa antaa tätä lääkevalmistetta useammin kuin viisi kertaa päivässä.

Jokaista kapselivahvuutta voidaan käyttää yksistään tai yhdessä muiden kapselivahvuuksien kanssa tarpeen mukaan. Tämän lääkevalmisteen käyttöä muiden levodopaa sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu.

Annossuosituksia tulee noudattaa hoidon aloitusvaiheessa ja mukauttaa sitten kliinisen vasteen pohjalta.

Aloitusannos ja annoksen titraus potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet levodopaa

Aloitusannos on yksi 95 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa sisältävä kapseli, joka otetaan kolmesti vuorokaudessa kolmen ensimmäisen päivän ajan; neljäntenä hoitopäivänä tätä annosta voidaan suurentaa kolmesti vuorokaudessa otettavaan, 145 mg levodopaa ja 36,25 mg karbidopaa sisältävään, säädellysti vapauttavaan kovaan kapseliin.

Tästä eteenpäin tehtävien annossuurennosten on perustuttava kliiniseen vasteeseen. Vuorokausiannos on määritettävä tarkalla titrauksella. Potilaita tulee pitää pienimmällä mahdollisella annoksella, jolla oireet saadaan hallintaan ja jolla haittavaikutukset, kuten dyskinesia ja pahoinvointi, pysyvät mahdollisimman vähäisinä.

Päivittäisestä, yli 1 170 mg levodopan kokonaisannoksesta on vain rajatusti kokemusta potilailla, jotka eivät ole saaneet levodopaa aikaisemmin.

Potilaiden siirtäminen levodopaa/dopa-dekarboksylaasin (DDC) estäjää (karbidopa tai benseratsidi) sisältävistä, välittömästi vapauttavista lääkevalmisteista Numient-valmisteeseen.

Numientin farmokokineettisten ominaisuuksien perusteella muiden välittömästi vapauttavien levodopaa/DDC-estäjää sisältävien valmisteiden annokset eivät ole suoraan sovellettavissa Numient-annoksiin ja -annostiheyteen (ks. kohta 5.2).

Taulukossa 1 annettujen annosten muuntamisohjeiden käyttöä suositellaan potilaiden aloitusannoksille siirrettäessä näitä välittömästi vapauttavan (Immediate Release, IR) levodopaa/DDC-estäjää sisältävän lääkevalmisteen käytöstä Numient-valmisteen käyttöön.

Taulukko 1: Ohjeet siirtymiselle levodopaa/DDC-estäjää sisältävän IR-lääkevalmisteen käytöstä Numient-valmisteen käyttöön Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

Levodopan kokonaisvuorokausiannos (mg) levodopa/DDC-estäjä	Päivittäinen kokonaisaloitusannos Numient-valmistetta (levodopa mg)	Numient-valmistelle ehdotettu aloitusannos
400–549	855	3 kovaa kapselia 95 mg/23,75 mg kolmesti päivässä
550–749	1 140	4 kovaa kapselia 95 mg/23,75 mg kolmesti päivässä
750–949	1 305	3 kovaa kapselia 145 mg/36,25 mg kolmesti päivässä
950–1 249	1 755	3 kovaa kapselia 195 mg/48,75 mg kolmesti päivässä
≥ 1 250	2 340	4 kovaa kapselia 195 mg/48,75 mg kolmesti päivässä tai
	2 205	3 kovaa kapselia 245 mg/61,25 mg kolmesti päivässä

Taulukossa 2 annettujen annosten muuntamisohjeiden käyttöä suositellaan potilaiden alkuannoksille siirrettäessä näitä välittömästi vapauttavan levodopaa/DDC-estäjää sisältävän valmisteen sekä katekoli-O-metyylitransferaasin (COMT) estäjien (kuten entakaponi) käytöstä Numient-valmisteen käyttöön.

Taulukko 2: Ohjeet siirtymiselle välittömästi vapauttavan levodopaa/DDC-estäjää sisältävän valmisteen sekä COMT-estäjien (kuten entakaponi) käytöstä Numient-valmisteen käyttöön Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla

Levodopan kokonaisvuorokausiannos (mg) levodopa/DDC-estäjä/entakaponi-hoidossa	Päivittäinen kokonaisaloitusannos Numient-valmistetta (levodopa mg)	Numient-valmistelle ehdotettu aloitusannos
400–549	1 140	4 kovaa kapselia 95 mg/23,75 mg kolmesti päivässä
550–749	1 470	2 kovaa kapselia 245 mg/61,25 mg kolmesti päivässä
750–949	1 755	3 kovaa kapselia 195 mg/48,75 mg kolmesti päivässä
950–1 249	2 205	3 kovaa kapselia 245 mg/61,25 mg kolmesti päivässä
≥ 1 250	2 940	4 kovaa kapselia 245 mg/61,25 mg kolmesti päivässä

Siirrettäessä potilaita levodopaa/DDC-estäjää sisältävien lääkevalmisteiden käytöstä Numient-valmisteen käyttöön Numient-annosta tulee säätää siten, että oireiden riittävä hallinta säilytetään. Annosteluväliä voidaan muuttaa annostelusta “kolmesti päivässä” enimmäismäärään “viidesti päivässä”, jos oireet eivät näytä pysyvän riittävästi hallinnassa. Pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla suoritetuista tutkimuksista on saatavilla vain niukasti tietoa Numient-valmisteen muodossa annettujen 2 450 mg ylittävien levodopa-annosten ja 612,5 mg ylittävien karbidopa-annosten käytöstä.

Numient-valmisteesta saadun levodopan lopullinen kokonaisvuorokausiannos on noin kaksi kertaa suurempi verrattuna välittömästi vapauttavista tableteista saadun levodopan lopulliseen kokonaisvuorokausiannokseen, kun taas Numient-valmisteesta saadun levodopan lopullinen kokonaisvuorokausiannos on noin kolme kertaa suurempi verrattuna levodopa/DDC-estäjä/entakaponi-yhdistelmätabletista saadun levodopan lopulliseen kokonaisvuorokausiannokseen.

Potilaiden siirtäminen erityisesti säädellysti vapauttavien levodopaa/DDC-estäjää sisältävien lääkevalmisteiden käytöstä Numient-valmisteen käyttöön

Säädellysti vapauttavilla levodopaa/DDC-estäjää sisältävillä lääkevalmisteilla hoidettavien potilaiden kohdalla on saatavilla vain rajoitetusti tietoa siirtymisestä Numient-valmisteele. Taulukossa 1 kuvattua vuorokausikohtaista kokonaisaloitusannosta saatetaan joutua pienentämään noin 30 % potilailla, joita siirretään erityisesti säädellysti vapauttavien levodopaa/DDC-estäjää sisältävien lääkevalmisteiden käytöstä Numient-valmisteen käyttöön.

Ylläpito

Parkinsonin taudin etenevän luonteen takia säännölliset kliiniset arvioinnit ovat tarpeen. Hoito tulee yksilöidä ja säätää potilaskohtaisesti toivotun hoitovasteen saavuttamiseksi.

Muiden lääkevalmisteiden lisääminen Parkinsonin taudin hoito-ohjelmaan.

Säädellysti vapauttavaa levodopa/karbidopa-valmistetta voidaan käyttää yhdessä muiden Parkinsonin taudin hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa. Annoksen säätö saattaa kuitenkin olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Hoidon keskeytys

Satunnaisia, pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää (NMS) muistuttavia, oirekokonaisuuteen kuuluvia tapauksia on yhdistetty levodopaa/karbidopaa sisältävien lääkevalmisteiden lopettamiseen ja annosten pienentämiseen. Potilaita tulee valvoa tarkasti, jos säädellysti vapauttavan, kapselimuotoisen levodopa/karbidopa-lääkevalmisteen käyttöä on joko vähennettävä tai jos se on lopetettava äkillisesti, ja erityisesti, jos potilas käyttää psykoosilääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Säädellysti vapauttavan, kapselimuotoisen levodopa/karbidopa-lääkevalmisteen käyttöä voidaan jatkaa potilaan hoidon vaatiessa nukuusta, kunhan potilas saa ottaa suun kautta otettavia lääkevalmisteita. Jos hoito keskeytetään väliaikaisesti, normaali annos tulee antaa niin pian kuin potilas pystyy ottamaan lääkevalmisteita suun kautta.

Iäkkäät potilaat

Säädellysti vapauttavan levodopa/karbidopavalmisteen annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa iäkkäitä potilaita.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminnan vaikutus levodopan/karbidopan puhdistumaan on rajoitettua (ks. kohta 5.2). Numient-valmistetta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Tämän lääkevalmisteen annossa on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa vakavaa munuaissairautta sairastavia potilaita (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Numient-valmistetta ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Tämän lääkevalmisteen annossa on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Numient-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Numient tulee antaa vesilasillisen kera, ja se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Rasvainen ja kaloripitoinen ateria viivästyttää levodopan imeytymistä kahdella tunnilla. Lisäksi vahvasti proteiinipitoiset ateriat saattavat pienentää kliinistä vastetta vähentämällä levodopan imeytymistä (ks. kohta 4.5). Tästä syystä Numient-valmistetta ei pitäisi ottaa runsaasti proteiinia sisältävän aterian yhteydessä. Säädellysti vapauttava kova kapseli tulee niellä kokonaisuutena. Sitä ei saa pureskella eikä murskata, jotta levodopa/karbidopa-lääkevalmisteen säädellysti vapauttava ominaisuus säilyisi. Vaihtoehtoisesti, jos potilaalla on vaikeuksia niellä kapseli, tämä lääkevalmiste voidaan antaa avaamalla kapseli varovasti ja ripottelemalla kapselin sisältö pieneen määrään (esim. kaatteen ruokalusikalliseen) pehmeää ruokaa, kuten omenasosetta, jugurttia tai kiisseliä. Lääkevalmiste-ruokasekoitus on nieltävä pureskelematta kokonaan ja viivyttämättä, eikä sitä saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Lämmittamisestä johtuvia lääkevalmisteen ominaisuuksiin kohdistuvia muutoksia ei voida sulkea pois ja tästä syystä lääkevalmistetta ei saa lämmittää eikä lisätä kuumaan ruokaan.

Ferrosulfaattia sisältävät valmisteet tulee antaa eri aikaan kuin levodopa/karbidopa, ja annosteluvälin tulee olla mahdollisimman pitkä (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Ahdaskulmaglaukooma.
- Feokromosytooma.
- Samanaikainen epäselektiivisen monoamiinioksidaasin (MAO: estäjän) estäjän käyttö. Näiden estäjien käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen hoidon aloitusta (ks. kohta 4.5).
- Aikaisempi pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS) ja/tai ei-traumaattinen rhabdomyolyyysi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keskushermostovauriot ja mielenterveyshäiriöt

Uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiset

Levodopan on havaittu aiheuttavan uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua (ks. kohta 4.7). Äkillisestä nukahtamisesta päivittäisten toimien aikana, joissakin tapauksissa ilman tietoisuutta tai ennakkovaroitusta, on raportoitu erittäin harvinaisissa tapauksissa. Potilaita on tiedotettava tästä ja neuvotettava olemaan varovaisia ajoneuvoa ajaessaan tai käyttäessään koneita hoidon aikana (ks. kohta 4.7). Potilaiden, joilla on esiintynyt uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahteluja, on pidättäydyttävä ajamasta ajoneuvoa tai käyttämästä koneita. Tämän lisäksi voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS)

Satunnaisia NMS:ää muistuttavia oirekokonaisuuteen kuuluvia tapauksia on yhdistetty levodopaa/karbidopaa sisältävien lääkevalmisteiden lopettamiseen ja annosten pienentämiseen. NMS on hengenvaarallinen oire, jolle on ominaista kuume ja hypertermia ja johon saattaa liittyä rhabdomyolyyysi. Seuraavista neurologisista löydöksistä on raportoitu: lihasjäykkyys, pakkoliikkeet, tajunnantason vaihtelut, mielenterveyteen liittyvät muutokset; muut häiriöt, kuten autonominen toimintahäiriö, takykardia, takypnea, hikoilu, hyper- tai hypotensio; löydökset laboratoriokokeista, kuten kreatiinifosfokinaasin kohoaminen, leukosytoosi, myoglobiuria ja kohonnut seerumin

myoglobiini. Tämän johdosta potilaita on valvottava tarkasti, kun levodopa/karbidopa-annosta joko pienennetään tai käyttö lopetetaan äkillisesti, erityisesti, jos potilas käyttää psykoosilääkkeitä (ks. kohta 4.2).

Mielenterveyshäiriöt

Potilaille saattaa ilmaantua uusia tai pahenevia psyykkisen tilan muutoksia, jotka saattavat olla vakavia, mukaan lukien psykoottista tilaa muistuttava käytös tai itsetuhoinen käyttäytyminen levodopahoidon aikana tai sen alettua tai levodopa-annoksen suurennuksen jälkeen. Tämä poikkeava ajattelutapa tai käytös saattaa osoittautua yhdeksi tai useammaksi seuraavista oireista: ahdistuneisuus, masennus, vainoharhaisuus, harhaluulot, hallusinaatiot, sekavuus, psykoosia muistuttava käytös, ajan ja paikan tajun hämartyminen, aggressiivinen käytös, kiihtyneisyys ja delirium.

Nykyisestä tai aikaisemmista psykoosihäiriöstä kärsivien potilaiden hoidossa levodopalla/karbidopalla on noudatettava varovaisuutta psykoosin pahenemisriskin vuoksi. Tämän lisäksi tietyt psykoosin hoitoon käytetyt lääkevalmisteet saattavat pahentaa Parkinsonin taudin oireita ja ne saattavat heikentää levodopan/karbidopan vaikutusta. Psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee valvoa tarkasti Parkinsonin tautiin liittyvien motoristen oireiden pahenemisen varalta, erityisesti, jos käytetään D2-reseptorin antagonistia (ks. kohta 4.5).

Impulssikontrollihäiriöt

Potilaita on valvottava säännöllisesti impulssikontrollihäiriöiden kehittymisen varalta. Potilaille ja hoitajille tulee kertoa, että impulssikontrollihäiriöihin liittyviä käytösoireita, kuten patologista uhkapelaamista, lisääntyntä libidoa, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista rahankäyttöä tai ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä sekä dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvää oireyhtymää, saattaa esiintyä potilailla, joita hoidetaan dopamiinin agonisteilla ja/tai muilla dopaminergisillä hoidoilla. Tämänkaltaisten oireiden ilmaantuaessa hoidon tarkastaminen on suositeltavaa.

Dyskinesiat

Levodopaa sisältävät lääkevalmisteet aiheuttavat dyskinesiaa, mikä saattaa vaatia hoidon mukauttamista. Karbidopan avulla suurempi määrä levodopasta saavuttaa aivot, minkä muodostaa suuremman määrän dopamiinia, mikä puolestaan suurentaa tiettyjen keskushermostoon kohdistuvien haittavaikutusten, kuten dyskinesian, vaaraa. Potilaiden valvonta dyskinesian kehittymisen varalta sekä levodopa/karbidopa-annosten muutos tarvittaessa on suositeltavaa.

Ortostaattinen hypotensio

Levodopa/karbidopa voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Levodopan/karbidopan käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos käytetään samanaikaisesti ortostaattista hypotensiota mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita, kuten verenpainelääkkeitä.

Glaukooma

Potilaita, joilla on laajakulmaglaukooma, tulee hoitaa levodopalla/karbidopalla noudattaen varovaisuutta, edellyttäen, että silmänsisäinen paine on hyvin hallinnassa ja että potilasta valvotaan tarkasti hoidon aikana silmänsisäisen paineen muutosten varalta.

Melanooma

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Parkinson-potilailla on keskimääräistä väestöä suurempi (noin 2–6 kertaa suurempi) riski kehittää melanooma. Ei ole selvää, johtuuko suurentunut riski Parkinsonin taudista vai muista tekijöistä, kuten sairauden hoitoon käytetyistä lääkevalmisteista.

Edellä mainittujen syiden vuoksi sekä potilaita että lääkemääräyksiä kirjoittavia lääkäreitä kehoitetaan tarkastamaan melanoomien mahdollinen esiintyminen säännöllisesti levodopaa/karbidopaa käytettäessä, erityisesti niiden potilaiden osalta, joilla on epäilyttäviä tutkimattomia ihon leesioita tai esiintynyt aiemmin melanoomaa. Pätevän henkilön (esim. ihotautilääkäri) ajoittain suorittamat ihon tutkimukset ovat suositeltavia.

Laboratoriokokeet

Pitkäaikaisen levodopa/karbidopa-hoidon aikana on havaittu hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen laskua. Ajoittain laaditut arviot maksan, veren, kardiovaskulaarisen ja munuaisten toiminnasta ovat paikallaan pitkään kestävä hoidon aikana.

Levodopa/karbidopa-valmisteet saattavat aiheuttaa väärän positiivisen koetuloksen ketoaineille käytettäessä mittausliuskaa ketonurian määrittämiseen. Virtsanäytteen keittäminen ei vaikuta tähän reaktioon. Vääriä negatiivisia koetuloksia saatetaan saada seulottaessa glukosuriaa glukososioksideasimenetelmällä.

Erityisryhmät

Levodopan/karbidopan annossa tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, jotka kärsivät iskeemisestä sydänsairaudesta, vakavasta sydän- ja verisuonitaudista tai keuhkosairaudesta, astmasta, munuaisten, maksan tai umpieritysjärjestelmän sairaudesta tai aikaisemmin todetusta vatsahaavasta (mahdollisen ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuodon vuoksi) tai joilla on aikaisemmin todettu haurastuksia.

Varovaisuutta on noudatettava levodopaa/karbidopaa annettaessa potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti ja joilla on residuaalisia eteis-, solmuke- tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Näiden potilaiden sydämen toimintaa on seurattava erittäin tiiviisti annostelun alussa suoritettavien annossäätelyjen aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO: estäjät)

Epäselektiivisten monoamiinioksidaasin (MAO: estäjien) estäjien käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen säädellysti vapauttavina levodopa/karbidopa-kapseleina annettavan hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3). Numient-valmistetta voidaan ottaa samanaikaisesti suositellun MAO-estäjän kanssa, joka on selektiivinen tyypin MAO-B estäjä, kuten selegiliini tai rasagliini. Levodopalla ja MAO-B estäjällä on tunnettu yhteisvaikutus, joka lisää levodopan vaikutuksia. Yhdistelmään saattaa liittyä vakava ortostaattinen hypotensio.

Levodopa-annosta on ehkä pienennettävä, kun hoitoon lisätään selektiivinen MAO-B estäjä. Jotta haittavaikutukset pysyisivät mahdollisimman vähäisinä, pidä potilasta pienimmällä oireita hallitsevalla annostuksella.

Dopamiinin D2-reseptorin antagonistit, bentsodiatsepiinit ja isoniatsidi

Dopamiinin D2-reseptorin antagonistit (esim. fenotiatsiinit, butyrofenonit, risperidoni), bentsodiatsepiinit ja isoniatsidi saattavat vähentää levodopan hoitovaikutusta. Näitä lääkevalmisteita yhdessä levodopan/karbidopan kanssa ottavia potilaita tulee seurata tarkasti hoitovasteen heikentymisen varalta.

Trisykliset masennuslääkkeet

Trisyklisten masennuslääkkeiden samanaikaisesta käytöstä levodopan/karbidopan kanssa johtuvista haittavaikutuksista, kuten hypertensiosta ja dyskinesiasta, on saatu vain harvoja ilmoituksia.

Verenpainelääkkeet

Symptomaattista posturaalista hypotensiota on havaittu, kun tiettyjä verenpainelääkkeitä jo saavien potilaan hoitoon on lisätty levodopan ja dekarboksylaasin estäjän yhdistelmähoito. Verenpainelääkkeen (tai -lääkkeiden) annossuuruutta on ehkä muutettava tämän säädellysti vapauttavan levodopa/karbidopa-lääkevalmisteen titrausvaiheen aikana.

Antikolinergit

Antikolinergisillä lääkevalmisteilla ja levodopalla voi olla synerginen helpottava vaikutus vapinaan. Samanaikainen käyttö voi kuitenkin pahentaa lihasten pakkoliikkeitä. Antikolinergiset lääkevalmisteet saattavat heikentää levodopan vaikutusta viivästyttämällä imeytymistä. Levodopa-annoksen säätäminen saattaa tulla tarpeen.

Fenytoiini ja papaveriini

Fenytoiinin ja papaveriinin aiheuttamasta levodopan terapeuttisen vaikutuksen vähenemisestä on saatu vain harvoja ilmoituksia. Näitä lääkevalmisteita yhdessä levodopan/karbidopan kanssa ottavia potilaita tulee seurata tarkasti hoitovasteen heikentymisen varalta.

COMT-estäjät

Tämän säädellysti vapauttavan kapselimuotoisen levodopa/karbidopa-valmisteeseen ja COMT-estäjien, kuten entakaponin, samanaikaista annostelua ei ole tutkittu. Entakaponin lisäämisen levodopa/karbidopa-hoitoon on osoitettu suurentavan levodopan hyötyosuutta 30 %:lla. Säädellysti vapauttavan kapselimuotoisen levodopa/karbidopa-lääkevalmisteeseen annosta on ehkä pienennettävä samanaikaisen COMT-estäjien käytön yhteydessä.

Ferrosuolat

Levodopan/karbidopan ja ferrosuolojen tai ferrosuoloja sisältävien monivitamiinien samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Ferrosuolat voivat muodostaa kelaatteja levodopan ja karbidopan kanssa. Ferrosulfaattia sisältävät valmisteet tulee antaa eri aikaan kuin levodopa/karbidopa, ja annosteluvälin tulee olla mahdollisimman pitkä (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Numientin ja jopa 40 tilavuusprosentin (v/v) alkoholin samanaikainen annostelu *in vivo* ei aiheuttanut levodopa- tai karbidopa-annoksen putoamista.

Yhteisvaikutus ruoan kanssa

Rasvaisen, kaloripitoisen aterian jälkeen terveille aikuisille suun kautta annettu Numient-valmiste vähensi $C_{\max}$:a 21 %, kun taas levodopan imeytyminen kokonaisuudessaan (AUC_{inf}) pysyi samana (13 %:n nousu) verrattuna paaston aikana mitattuihin arvoihin (ks. kohta 5.2). Käyttö runsasrasvaisen, kaloripitoisen aterian yhteydessä viivästyttää levodopan imeytymistä enintään 2 tunnilla (ks. kohta 4.2).

Pieneen määrän (esim. kahteen ruokalusikalliseen) pehmeää ruokaa, kuten omenasosetta, jogurttia tai kiisseliä ripotellun säädellysti vapauttavan kovan kapselin sisällön antamisen jälkeen mitatut levodopan imeytymisarvot vastasivat paaston aikana saatuja arvoja.

Levodopa kilpailee tiettyjen aminohappojen kanssa kuljetuksen suhteen, minkä vuoksi proteiinipitoiset ateriat saattavat haitata levodopan imeytymistä.

Levodopan ja karbidopan vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Levodopan ja karbidopan estäviä tai indusoivia vaikutuksia ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja levodopan/karbidopan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3). Numientin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, paitsi, jos äidin saama hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva haitta.

Imetys

Karbidopa erittyy rotan rintamaitoon, mutta ei ole tietoa karbidopan tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Yhtä rintaruokkivaa Parkinsonin tautia sairastavaa äitiä koskevassa tutkimuksessa raportoitiin levodopan erittyvän rintamaitoon. Tietoja levodopan/karbidopan tai niiden metaboliittien vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen ei ole riittävästi. Rintaruokinta on lopetettava Numient-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Levodopan tai karbidopan vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Levodopan vaikutusta hedelmällisyyteen arvioitiin hiirillä suoritetuissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levodopalla saattaa olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Joillakin tietyillä tämä säädellysti vapauttavan kapselimuotoisen levodopa/karbidopa-lääkevalmisteen käytön yhteydessä raportoiduilla hättävillä vaikutuksilla, kuten uneliaisuudella ja huimauksella, saattaa olla vaikutusta potilaan kykyyn ajaa ajoneuvoa tai käyttää koneita.

Tätä säädellysti vapauttavaa kapselimuotoista levodopa/karbidopa-lääkevalmistetta käyttäviä potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, on pyydettyä pidättäytymään ajamisesta tai osallistumisesta toimiin (esim. koneiden käyttö), joissa heikentynyt huomiokyky asettaisi heidät tai muut vakavaan henkilövahinkoon tai kuolemaan johtavaan vaaratilanteeseen, kunnes tämän kaltaiset toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus on saatu hallintaan (ks. myös kohta 4.4).

4.8 Hättävien vaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Numient-valmisteen käyttöön liittyvät kaikkein useimmin raportoidut hättävien vaikutukset olivat pahoinvointi, jota esiintyi noin 12 %:lla kaikista potilaista; huimaus, päänsärky ja dyskinesia, joita kaikkia esiintyi noin 8 %:lla kaikista potilaista; ja unettomuus, jota esiintyi noin 6 %:lla kaikista potilaista. Vakavista ruoansulatuskanavan verenvuodoista (melko harvinainen) ja allergisesta ödeemasta (melko harvinainen) raportoitiin kliinisten Numient-tutkimusten yhteydessä. Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää (NMS) muistuttavaa oirekokonaisuutta saattaa esiintyä levodopa/karbidopa-lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, vaikka ainoatakaan tapausta ei havaittu kliinisissä Numient-tutkimuksissa.

Taulukoitu luettelo hättävien vaikutuksista

Hättävien vaikutukset luetellaan elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan (taulukko 3). Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jokaisessa yleisyysryhmässä hättävien vaikutukset on esitetty laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Taulukko 3. Haittavaikutukset

	Numient-valmisteen kliinisen kehityksen yhteydessä havaitut haittavaikutukset			
Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Ei tiedossa ^{a)}
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Melanooma (ks. kohta 4.4)	
Veri ja imukudos			Anemia	Agranulosytoosi, trombosytopenia, leukopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painonlasku	Vähentynyt ruokahalu, painonnousu	
Psyykkiset häiriöt		Kognitiivisen kyvyn heikentyminen, sekavuus, hallusinaatiot, masennus (ks. kohta 4.5), ahdistuneisuus, epätavalliset unet, unettomuus	Psykoottinen episodi, impulssikontrollihäiriöt (ks. kohta 4.4), kiihtyneisyys	Itsemurhayritys (ks. kohta 4.4), ajan ja paikan tajun hämartyminen, dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä, euforia, kasvanut libido
Hermosto		Dystonia, onkoff- ilmiöt, dyskinesia, uneliaisuus, kävelhäiriöt, huimaus, Parkinsonin taudin paheneminen, parestesia, päänsärky, vapina	Kouristuskohtaukset, äkilliset nukahtamiset (ks. kohta 4.4), trismus, levottomat jalat -oireyhtymä	Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), ataksia
Silmät			Hämärtynyt näkö, diplopia, myrdaasi,	Okulogyryinen kriisi, latentin Hornerin oireyhtymän aktivoituminen, luomikouristus
Sydän		Sydämen rytmihäiriöt ^{b)} (ks. kohta 4.4)	Sydämentykytys	
Verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio (ks. kohdat 4.4 ja 4.9), hypertensio (ks. kohta 4.5)	Synkopee, tromboflebiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus		Tavanomaisesta poikkeava hengitys, äänen käheys
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen,	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, peptinen ulkustauti (ks.	Tumma sylki, hampaiden narskuttelu, hikka,

	Numient-valmisteen kliinisen kehityksen yhteydessä havaitut haittavaikutukset			
Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Ei tiedossa ^{a)}
		oksentelu	kohta 4.4), dysfagia, ruoansulatusvaivat, makuhäiriöt, glossodynia, ilmavaivat	lisääntynyt syljeneritys
Iho ja ihonalainen kudος		Kuumat aallot, liikkahikoilu, ihottuma (ks. kohta 4.3)	Allerginen ödeema, kutina (ks. kohta 4.3)	Henoch-Schönleinin purppura, nokkosihottuma (ks. kohta 4.3), hiustenlähtö, eksanteema, tumma hiki
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset		
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaumpi	Tumma virtsa, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat				Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kaatuminen, perifeerinen ödeema, ei sydämeen liittyvä rintakipu, astenia, uupumus	Huonovointisuus	
Tutkimukset			Kohonneet ASAT-, ALAT-, LDH-, bilirubiini-, verensokeri-, kreatiniini- ja, virtsahappoarvot, alentuneet hemoglobiini- ja hematokriittiarvot; verivirtsaisuus	Kohonneet ureatyyppi alkaliset fosfataasit, positiivinen Coombsin testi, virtsan leukosyytit ja bakteerit

a) Haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu Numient-valmisteen kliinisen kehityksen yhteydessä, mutta niitä on raportoitu muiden levodopa/karbidopa-valmisteiden yhteydessä.

b) Yhdistelmäsisä, johon kuuluvat eteisvärinä, eteislepatus, eteis-kammiokatos, haarakatos, sairas sinus- oireyhtymä, brakykardia ja takykardia.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Äkilliset nukahtamiset

Numient-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu uneliaisuutta ja harvemmissa tapauksissa liiallista päiväsaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua.

Impulssikontrollihäiriöt

Patologinen uhkapelaamista, lisääntynyttä libidoa, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista rahankäyttöä tai ostamista, ahmimista ja pakonomaista syömistä sekä dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä saattaa esiintyä potilailla, joita hoidetaan dopamiinin agonisteilla ja/tai muilla levodopaa sisältävillä dopaminergisillä hoidoilla (ks. kohta 4.4).

Laboratoriotulokset

Väärin diagnosoiduista feokromosytoomatapauksista levodopa/karbidopa-hoitoa saaneiden potilaiden keskuudessa on raportoitu vain harvoissa tapauksissa. Varovaisuutta tulee noudattaa plasman ja virtsan katekooliamiinin ja näiden metaboliittien tasojen tulkinnassa potilailla, jotka saavat levodopa/karbidopa-hoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Akuuttien levodopan/DDC-estäjän yliannostuksen oireiden voidaan odottaa aiheutuvan dopaminergisen järjestelmän liiallisesta stimuloitumisesta. Muutaman gramman suuruiset annokset saattavat aiheuttaa keskushermoston häiriöitä ja mitä suurimmalla todennäköisyydellä kardiovaskulaarisia häiriöitä (esim. alhainen verenpaine, sinustakykardia) ja vakavampia psykoottisia ongelmia suuremmilla annoksilla. Levodopan yliannostus saattaa johtaa systeemisiin komplikaatioihin, jotka ovat sekundaarisia dopaminergisen järjestelmän liikastimuloitumiselle.

Hoito

Akuutin levodopa/DDC-valmisteiden yliannostuksen hallinta on sama kuin akuutin levodopan yliannostuksen hallinta. Pyridoksiini ei tehoa tämän yhdistelmävalmisteen vaikutusten kumoamiseen. Sydänsähkökäyrällä suoritettava valvonta tulee aloittaa ja potilasta on tarkkailtava tarkkaan rytmihäiriöiden kehittymisen varalta, jotta tarvittaessa asianmukaista rytmihäiriöhoitoa. Tämän jälkeinen hallinta tulee toteuttaa kliiniseen perusteluun tai kansallisen myrkytyskeskuksen suorituksiin pohjautuvana.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, dopaminergiset lääkeaineet, ATC-koodi: N04BA02

Vaikutusmekanismi

Levodopa on dopamiinin esiaste, jota annetaan dopamiinia korvaavana terapiana Parkinsonin taudin hoidossa.

Karbidopa on perifeerisen aromaattisen aminohapon, dekarboksylaasin, estäjä. Se estää levodopan muuntumisen dopamiiniksi perifeerisessä kierrossa, jolla varmistetaan, että suurempi osa annoksesta päätyy aivoihin, missä dopamiinin terapeuttinen vaikutus tapahtuu. Kun levodopa annetaan samanaikaisesti karbidopan kanssa, voidaan käyttää pienempiä levodopa-annoksia, minkä ansiosta perifeeristen haittavaikutusten esiintymistiheys ja vakavuusaste pienenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Suun kautta annettuna levodopa dekarboksyloituu nopeasti dopamiiniksi aivojen ulkopuolisessa kudoksessa, ja vain pieni osa annetusta annoksesta kuljetetaan muuttumattomana keskushermostoon.

Terapeuttisen vaikutuksen saavuttamiseksi tarvitaan sen vuoksi suuria levodopa-annoksia, jotka aiheuttavat usein pahoinvointia ja muita haittavaikutuksia, joista osa on aivojen ulkopuolisessa kudoksessa muodostuneen dopamiinin aiheuttamia.

Karbidopa estää perifeerisen levodopan dekarboksyloinnin. Se ei kulkeudu veri-aivoesteeseen läpi eikä se vaikuta levodopan aineenvaihduntaan keskushermostossa. Koska karbidopan dekarboksyylaasia estävä toiminta rajoittuu aivojen ulkopuoliseen kudokseen sen annostelu yhdessä levodopan kanssa lisää levodopan kulkeutumista aivoihin. Karbidopan lisääminen levodopaan vähentää levodopan dekarboksyloinnista johtuvia perifeerisiä vaikutuksia (pahoinvointi, oksentelu); karbidopa ei kuitenkaan vähennä haittavaikutuksia, jotka johtuvat levodopan vaikutuksista keskushermostoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Parkinson-potilaat, jotka eivät ole saaneet aikaisemmin levodopaa APEX-PD

Numient-valmisteen vaikutus varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla määriteltiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, vakioannoksisessa, rinnakkaisryhmälisessä 30 viikkoa kestävässä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 381 keskimäärin vuoden sairastanutta ja vain rajoitetusti tai ei lainkaan levodopalla ja dopamiinin agonisteille aikaisemmin altistunutta potilasta. Potilaat jatkoivat samanaikaisesti vakaalla Parkinsonin taudin lääkityksellä. Soveltuvat potilaat satunnaistettiin (1:1:1:1) saamaan lumelääkettä tai yhtä kolmesta levodopan/karbidopan vakioannoksesta: kolmesti päivässä annettava 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg tai 390 mg/97,5 mg. Potilaat eivät saaneet ylimääräistä levodopaa tai katekoli-O-metyylitransferaasin (catechol-O-methyl transferase, COMT) estäjiä. Säädellysti vapauttavaa levodopa/karbidopa-lääkevalmistetta saavat potilaat aloittivat hoidon kolmesti päivässä otettavalla 95 mg:n levodopa-/23,75 mg:n karbidopa-annoksella. Annosta suurennettiin päivänä 4, ja suurin tavoiteannos (390 mg levodopaa/97,5 mg karbidopaa kolmesti päivässä) saavutettiin päivänä 22.

Ensisijainen tehoa osoittava päätetapahtuma oli keskimääräinen muutos Parkinsonin tautia mittaavan "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (UPDRS) -mittarin osan II pisteytyksessä sekä motoriikan mittarin osan III pisteytyksessä viikolla 30 tai ennenaikaisen keskeyttämisen hetkellä lähtötasoon nähden. Jokainen kolmesta säädellysti vapauttavaa levodopaa/karbidopaa käyttävästä hoidosta oli merkittävästi lumelääkettä parempi ensisijaisen päätetapahtumamitan mukaan (taulukko 4).

Taulukko 4: Keskimääräinen muutos lähtötasoon nähden asteikon UPDRS-osien II ja III pisteytyksessä viikolla 30 (tai ennenaikaisen keskeyttämisen hetkellä) Parkinson-potilailla, jotka eivät ole saaneet aikaisemmin levodopaa (APEX-PD)

Hoito	UPDRS-pisteytyksen keskiarvo (osat II ja III) ^{a)}		
	Lähtötaso ^{b)}	Viikko 30	Muutos lähtötasoon nähden
		(tai ennenaikaisen keskeyttämisen hetkellä)	viikolla 30 (tai ennenaikaisen keskeyttämisen hetkellä) ^{c)}
Lumelääke	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) Suurempi UPDRS-pisteytykset tarkoittaa suurempaa vakavuusastetta tai heikentymistä

b) Kaikki niihin 361 potilaaseen pohjautuvat arvot hoitoaieryhmästä, joilla oli hyväksytyt tutkimuksen päättymisarvot

c) Negatiiviset luvut tarkoittavat paranemista lähtötasoon nähden

d) Kolmesti päivässä

e) P-arvo on alle 0,05 verrattuna lumelääkkeeseen

Potilaat, joiden Parkinsonin tauti on pitkälle edennyt

Numientin turvallisuutta ja tehoa pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa on arvioitu kahdessa kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa: ADVANCE-PC-rinnakkaistutkimuksessa

(tutkimus IPX066-B09-02, 22 viikkoa) sekä vaihtovuoroisessa ASCEND-PD-tutkimuksessa (tutkimus IPX066-B-06 osa I, 11 viikkoa).

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli "off"-ajan prosenttiosuus hereilläoloaikana. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat "off"-aika, "on"-aika ilman haittaavaa dyskinesiaa ja UPDRS-asteikon osien II ja III pisteytys. ADVANCE-PC-tutkimuksessa arvioitiin potilaan yleistilaa myös Clinical Global Impression of Change -asteikolla.

ADVANCE-PD

ADVANCE-PD oli 22 viikkoa kestävä tutkimus, jossa kolmen viikon mittaista ennen tutkimuksen alkua otettavan välittömästi vapauttavan levodopa/karbidopa -annoksen säätämistä seurasi kuuden viikon mittainen siirto Numient-valmisteelle. Tämän jälkeen potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetulle 13 viikkoa kestäväälle hoitajaksolle, jonka aikana he saivat joko optimoitua välittömästi vapauttavaa levodopa/karbidopa-hoitoa tai Numient-valmistetta. Tutkimukseen otettiin 471 potilasta, jotka olivat pysyneet vakaalla 400 mg levodopan vuorokausiannoksen hoito-ohjelmalla ennen tutkimukseen siirtymistä. Samanaikaisesti käytettävä Parkinsonin taudin lääkitys pidettiin vakaana. Potilaat eivät saaneet ylimääräistä levodopaa/karbidopaa eivätkä COMT-estereitä tutkimuksen aikana. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 393 potilasta (ikä keskimäärin 63,2 vuotta, 65 % miespotilaita).

ASCEND-PD

ASCEND-PD-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kaksihoitoinen, kahden jakson vaihtovuoroinen tutkimus, johon kirjattiin 110 potilasta, jotka olivat olleet vakaalla 400 mg levodopan vuorokausiannoksella osana levodopa/karbidopa/entakaponihoito (LCE) -ohjelmaa. Levodopan vähimmäisannostiheys oli neljä kertaa päivässä vähintään neljän viikon ajan tutkimukseen siirtymiseen asti. Samanaikaisesti käytettävä Parkinsonin taudin lääkitys pidettiin vakaana. LCE-hoito muunnettiin Numient-hoidoksi kuuden viikon aikana. Annoksen muuttamisen jälkeen 91 potilasta (ikä keskimäärin 64,1 vuotta, 75 % miespotilaita) satunnaistettiin saamaan Numient-valmistetta, minkä jälkeen he saivat ennen tutkimuksen alkua saamaansa LCE-hoitoa tai päinvastoin. Tehokkuustiedot perustuvat niiden 84 potilaan tietoihin, jotka suorittivat tutkimuksen loppuun. Poikkeuksena ovat päiväkirjatiedot, jotka perustuvat 83 potilaan tutkimuksiin tietoihin. Jokainen kaksoissokkoutettu tutkimusjakso kesti kaksi viikkoa. Näiden jaksojen välillä kaikki potilaat saivat Numient-valmistetta avoimessa yhden viikon mittaisessa jaksossa.

Useimmin kirjattuja samanaikaisesti käytettyjä Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita satunnaistetuilla potilailla olivat dopamiiniagonistit (64 %) ja MAO-estäjät (37 %).

Tulokset

Tärkeimmät tutkimustulokset on esitetty yhteenvedona taulukossa 5.

Taulukko 5: Tärkeimmät tutkimustulokset pitkälle edennyt Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla

Tutkimus	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (vaihtovuoroinen)	
Potilaiden lukumäärä				
Tutkimukseen kirjatut	471		110	
Muunnetut	450		110	
Satunnaistetut	393		91	
Tutkimuksen loppuun suorittaneet	368		84	
Satunnaistettujen potilaiden tiedot				
Ikä [vuotta, (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Kesto, PD [vuotta, (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Lopputulokset				
Tutkimushaarat	Numient	IR L-dopa †	Numient	LCE
	n = 201	n = 192	n = 84	
Annos (mg), mediaani (raja-arvot)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 495 (735; 4 900)	600 (400; 1 600)
“Off”-tilan prosenttiosuus*				
Lähtötaso, keskiarvo	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Päätepiste, keskiarvo	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Muutos (95 %-n CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
“Off”-aika (t)*				
Lähtötaso, keskiarvo	6,1	5,9	5,9	
Muutos päätepisteessä	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Muutos (95 %-n CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
“On”-aika ilman haittaavaa dyskinesiaa (t)*				
Lähtötaso, keskiarvo	10,0	10,1	9,8	
Muutos päätepisteessä	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Muutos (95 %-n CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-arvo	0,0002		< 0,0001	
UPDRS_{II-III} pisteytys				
Lähtötaso, keskiarvo	32,3	32,4	32,0	
Muutos päätepisteessä	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Muutos (95 %-n CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-arvo	< 0,0001		0,0233	
Vasteen saaneiden analyysi				
≥ 1 tunnin paraneminen “off”-ajassa (95 %-n 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-arvo	< 0,0001		0,0094	
CGI-C parantunut paljon (95 %-n CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-arvo	< 0,0001		N/A	

Lyhenteet: CGI-C: kliinisen yleistilan parantuminen lähtötasosta; CI: luottamusväli, IR: välitön vapauttaminen; LCE:

levodopa/karbidopa/entakaponi; L-dopa†: levodopa/karbidopa; LS: pienin neliösumma; PD: Parkinsonin tauti; SD: keskihajonta; N/A: ei saatavilla; t: tuntia.

* ADVANCE-PD-tutkimuksessa käytettiin kovarianssianalyysiä (ANCOVA) tutkimuksen päättyessä. Päävaikutuksina käytettiin hoitoa ja tutkimuskeskusta, interaktiotermiä hoitoa tutkimuskeskuksittain ja lähtötasoa kovarianttina.

ASCEND-PD-tutkimuksen tulokset analysoitiin käyttäen standardoitua varianssianalyysin sekamallia. Hoito, sekvenssi ja jakso olivat kiinteitä vaikutuksia, tutkittavien väliset ja sisäiset tekijät olivat satunnaisvaikutuksia. ASCEND-PD-tutkimuksessa ei havaittu jakson, sekvenssin/siirtymisen vaikutuksia (kaikkien p-arvot > 0,10).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Numient-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasalaryhmien idiopaattisen Parkinsonin taudin hoidossa (ks. Kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

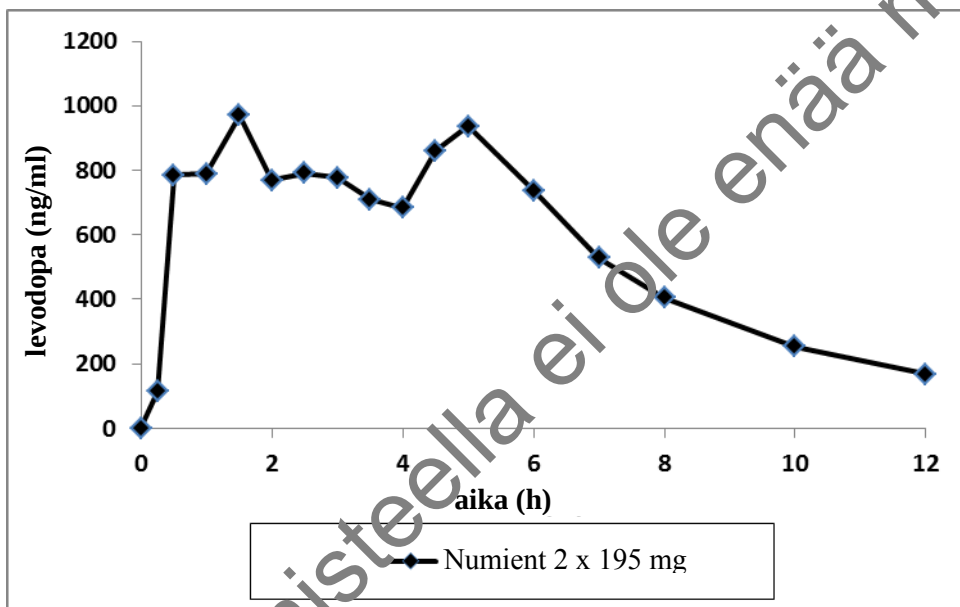
5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Levodopa

Numient-valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin terveille tutkittaville annettujen kerta-annosten jälkeen ja Parkinson-potilaille annettujen kerta-annosten ja useiden annosten jälkeen. Terveille aikuisille suun kautta annetun, kahdesta 195 mg:n levodopa-/48,75 mg:n karbidopakapselista koostuvan kerta-annoksen farmakokinetiikka esitetään kuvassa 1.

Kuva 1: 22 aikuiselle suun kautta annetun, kahdesta 195 mg:n levodopa-/48,75 mg:n karbidopakapselista koostuvan, levodopan kerta-annoksen plasmapitoisuudet esitettyä pitoisuus-aikaprofiilien keskiarvona.



Numient-valmisteen saadun levodopan hyötyosuus potilaissa oli noin 70 % suhteessa välittömästi vapauttavaan levodopa/karbidopa-valmisteeseen. Numient saa aikaan 30 % suuremman levodopan huippupitoisuuden (C_{max}) välittömästi vapauttavaan levodopaan/karbidopaan verrattuna, kun käytetään verrattavissa olevia annoksia. Noin tunnissa saavutetun huippupitoisuuden jälkeen plasmapitoisuudet säilyvät tällä tasolla noin 4–5 tuntia ennen niiden kääntymistä laskuun. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 4,5 tunnissa. Useiden annosten farmakokinetiikka ja kerta-annosten farmakokinetiikka olivat verrattavissa Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, eli säädellysti vapauttavasta levodopa/karbidopa-lääkevalmisteesta kertyvän levodopan määrä oli hyvin pieni.

Potilaille annettujen useiden annosten jälkeen säädellysti vapauttava levodopa/karbidopa-valmiste aiheutti plasman levodopapitoisuuksien vaihteluiden pienenemistä; vaihteluindeksi oli 1,5 ja levodopan kertyminen hyvin vähäistä.

Karbidopa

Suun kautta annetun säädellysti vapauttavan levodopa/karbidopa-lääkevalmisteen jälkeinen suurin pitoisuus saavutettiin arviolta 3,5 tunnissa. Tästä lääkevalmisteesta saadun karbidopan hyötyosuus suhteessa välittömästi vapauttaviin levodopa- ja karbidopatabletteihin oli noin 50 %.

Ruoan vaikutus:

Terveille aikuisille suun kautta annetun levodopa/karbidopa-lääkevalmisteen antaminen rasvaisen, kaloripitoisen aterian jälkeen vähensi levodopan $C_{\max}$ -arvoa 21 %. Levodopan imeytyminen kokonaisuudessaan (AUC_{inf}) oli samanlainen (13 % nousu) verrattuna paaston aikana mitattuihin arvoihin. Annostelu rasvaisen, kaloripitoisen aterian yhteydessä viivästyttää levodopan imeytymistä jopa kahdella tunnilla.

Pehmeään ruokaan, kuten omenasoseeseen, ripotellun säädellysti vapauttavan kovan kapselin sisällön antamisen jälkeen mitatut levodopan imeytymisarvot vastasivat paaston aikana saatuja arvoja.

Levodopa kilpailee tiettyjen aminohappojen kanssa kuljetuksen suhteen, minkä vuoksi proteiiniin sitoutuneet ateriasta saattavat häiritä levodopan imeytymistä.

Jakautuminen

Levodopa

Levodopa sitoutuu plasmaproteiineihin vain vähissä määrin (10–30 %). Levodopa läpäisee veri-aivoesteen aktiivisten, suuria aminohappoja sitovien kuljettajaproteiinien välityksellä.

Karbidopa

Noin 36 % karbidopasta sitoutuu plasmaproteiineihin. Karbidopa ei läpäise veri-aivoestettä kliinisesti merkittävissä määrissä.

Biotransformaatio

Levodopa

Levodopa metaboloituu laajalti eri metaboliiteiksi. Kaksi pääasiallista aineenvaihduntareittiä ovat dopa-dekarboksylaasi välityksellä tapahtuva dekarboksylointi ja katekoli-O-metyyli transferaasin (COMT) välityksellä tapahtuva O-metylointi. Muuttumaton levodopa vastaa alle 10:tä % virtsan mukana erittyneiden metaboliittien kokonaismäärästä. Levodopan terminaalisen vaiheen puoliintumisaika, Parkinsonin tautiin tehoava aika, on noin kaksi tuntia karbidopan läsnäollessa.

Karbidopa

Karbidopa metaboloituu seuraavaksi kahdeksi päämetaboliitiksi: α -metyyli-3-metoksi-4-hydroksifenyylipropionihappo ja α -metyyli-3,4-dihydroksifenyylipropionihappo. Nämä kaksi metaboliittia erittyvät elimistöä pääasiallisesti muuttumattomina tai glukuronidin muodossa virtsan kautta. Muuttumaton karbidopa vastaa 30:tä % virtsan mukana erittyneiden metaboliittien kokonaismäärästä. Karbidopan terminaalisen vaiheen puoliintumisaika on noin kaksi tuntia.

Annoksen lineaarisuus

Tablettien valmisteen farmakokinetiikka osoittaa suhteellisuutta levodopa- ja karbidopa-annoksiin nähden käytettäessä levodopan annosvahuuksia 95–245 mg.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta erittyvä muuttumaton levodopa vastaa vain noin 10:tä % puhdistumasta. Tämän johdosta saattaa heikentyneellä munuaisten toiminnalla olla pieni vaikutus levodopa-altistumiselle. Säädellysti vapauttavan levodopa/karbidopa-valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Levodopan ja karbidopan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.2). Säädellysti vapauttavan levodopa/karbidopa-valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta maksan vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Numient-valmisteena annettujen levodopan ja karbidopan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

Iäkkäät potilaat

Farmakokineettisissä tutkimuksissa, joissa potilaille annettiin yksi Numient-annos, havaittiin systeemisen levodopa-altistumisen suurentuvan iän myötä, AUC-arvojen ollessa keskimäärin noin 15 % suurempia iäkkäillä (≥ 65 -vuotiaat) verrattuna nuorempiin tutkittaviin (< 65 -vuotiaat).

Sukupuoli

Levodopa

Yhden Parkinson-potilaiden saaman Numient-annoksen jälkeen plasman AUC ja levodopan C_{max} olivat suurempia naisilla kuin miehillä (keskimäärin 37 % AUC- ja 35 % C_{max} -arvoille). Nämä eroavuudet selittyvät etupäässä naisten vähäisemmän painon perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmät ovat aiheuttaneet epämuodostumisia kaneilla sisäelimeissä ja luustossa.

Levodopalle yksistään tai yhdessä karbidopan kanssa altistetuilla hiirillä, rotilla ja apinoilla suoritetuissa toistuvien annosten toksikologiatutkimuksissa ei havaittu koiraiden tai naaraiden sukupuolielimiin kohdistuvia vaikutuksia. Levodopan on kuitenkin osoitettu vaikuttavan jossakin määrin koiraspuolisten rottien parittelukäytökseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kanselin sisältö

selluloosa, mikrokiteinen
mannitoli
viinihappo
etyyliselluloosa
hypromelloosi
natriumtärkkelysglykolaatti
natriumlauryylisulfaatti
povidoni
talkki
metakryylihapon ja metyylietakrylaatin kopolymeerit (1:1)

metakryylihapon ja metyylietakrylaatin kopolymeerit (1:2)
trietyylisitraatti
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

indigokarmiinalumiinilakka (E132)
keltainen rautaoksidi (E172)
titaanidioksidi (E171)
gelatiini

Muste

SB-6018 sininen muste
sellakka (E904)
propyleeniglykoli
indigokarmiinalumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

90 vuorokautta avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpikuultamaton, valkoinen, suuritiheyksisestä polyetyleenistä valmistettu pullo, jossa on polypropyleenikielirekorkki. Pullossa on kuivausainetta.

Yksi pullo sisältää 25, 100 tai 240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Numient 95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

EU/1/15/1044/001 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/002 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/003 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

EU/1/15/1044/004 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/005 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/006 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

EU/1/15/1044/007 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/008 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/009 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

EU/1/15/1044/010 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/011 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

EU/1/15/1044/012 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19. marraskuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA LÄÄKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNAT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA/PAHVILAATIKKO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Numient 95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
levodopa/karbidopa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin kapseli sisältää 95 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
Kukin kapseli sisältää 145 mg levodopaa ja 36,25 mg karbidopaa (monohydraattina)
Kukin kapseli sisältää 195 mg levodopaa ja 48,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
Kukin kapseli sisältää 245 mg levodopaa ja 61,25 mg karbidopaa (monohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

25 Säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia
100 Säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia
240 Säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Nieltävä kokonaisuutena. Ei saa pureskella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Pullon avaamisen jälkeen käytettävä 90 vuorokauden kuluessa.
Avattu:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Numient 95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/001 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/002 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/003 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/004 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/005 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/006 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/007 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/008 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/009 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/010 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/011 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/012 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO/HDPE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Numient 95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Numient 245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
levodopa/karbidopa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin kapseli sisältää 95 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
Kukin kapseli sisältää 145 mg levodopaa ja 36,25 mg karbidopaa (monohydraattina)
Kukin kapseli sisältää 195 mg levodopaa ja 48,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
Kukin kapseli sisältää 245 mg levodopaa ja 61,25 mg karbidopaa (monohydraattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

25 Säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia
100 Säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia
240 Säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Nieltävä kokonaisena. Ei saa pureskella.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Pullon avaamisen jälkeen käytettävä 90 vuorokauden kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amneal Pharma-logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Numient 95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/001 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/002 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/003 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/004 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/005 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/006 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/007 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/008 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/009 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

Numient 245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
EU/1/15/1044/010 (25 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/011 (100 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)
EU/1/15/1044/012 (240 säädellysti vapauttavaa kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Numient 95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Numient 145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Numient 195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Numient 245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli
Levodopa/karbidopa

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Saatat tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se saattaa aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Numient on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Numient-valmistetta
3. Miten Numient-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Numient-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Numient on ja mihin sitä käytetään

Numient sisältää kahta erilaista lääketta, levodopaa ja karbidopaa, yhdessä kovassa kapselissa.

- Levodopa muuttuu aivoissa ”dopamiiniksi” kutsutuksi aineeksi. Dopamiini helpottaa Parkinsonin taudin oireita.
- Karbidopa kuuluu ”aromattisen aminohapon dekarboksylaasin estäjiksi” kutsuttuun lääkeryhmään. Se auttaa levodopaa toimimaan tehokkaammin hidastamalla sen kehossa tapahtuvaa pilkkoutumista.

Numient-valmistetta käytetään Parkinsonin taudin oireiden lievittämiseen aikuisilla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otan Numient-valmistetta

Älä ota Numient-valmistetta:

- jos olet allerginen levodopalle tai karbidopalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on ahdaskulmaglaukooma (silmäsairaus)
- jos sinulla on feokromosytooma (harvinainen lisämunuaisytimen kasvain)
- jos otat tiettyjä lääkkeitä masennuksen hoitoon (epäselektiivisiä monoamiinioksidaasin [MAO:n] estäjiä). Näiden lääkkeiden käyttö on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen Numient-valmisteen käytön aloittamista (ks. myös kohdassa “**Muut lääkevalmisteet ja Numient**”)
- jos sinulla on ollut pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS, joka on vakava reaktio vakava-asteisten mielenterveyshäiriöiden hoitoon käytettyjä lääkkeitä vastaan)
- jos sinulla on ollut ei-traumaattinen rabdomyolyysi (harvinainen lihastauti).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Numient-valmistetta, jos sinulla on ollut tai on

- äkillisiä nukahtamiskohtauksia tai jos tunnet joskus olosi uneliaaksi
- minkäänlaisia mielenterveyshäiriöitä, kuten psykoosia
- masennusta, itsemurha-ajatuksia tai jos havaitset epätavallisia muutoksia käytöksessäsi
- vapinaa, levottomuutta, sekavuutta, kuumetta, tihentynyt sydämen syke tai merkittäviä verenpaineen vaihteluja, tai jos havaitset lihaksissasi voimakasta jäykistymistä tai nykimistä. Jos havaitset mitään näistä oireista, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**
- krooniseksi laajakulmaglaukoomaksi kutsuttu silmäsairaus, sillä annostasi on ehkä säädettävä ja silmänsisäistä painetta valvottava
- aikaisempi melanooma tai epäilyttävä muutos iolla
- sydänkohtaus, sydämen rytmiongelmia, ongelmia verenkierron tai hengityksen suhteen
- munuais- tai maksaongelmia
- suoliston haavauma (esim. mahalaukussa tai pohjukaissuolessa)
- umpierityssairaus (hormoneihin liittyvä)
- keuhkoastma
- pakonomaista käytöstä
- kouristuskohtauksia
- matala verenpaine tai huimausta ylösnoustaessa
- uusia tai entisestään lisääntyneitä pakkoliikkeitä (dyskinesia).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma asiasta), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Numientia.

Jos joudut leikkaukseen, kerro lääkärillesi, että käytät Numientia.

Impulssikontrollihäiriöt

Kerro lääkärillesi, jos sinä itse huomaat tai perheenjäsenesi/hoitajasi huomaavat sinulle kehittyvän tarvetta tai vastustamatonta halua käyttäytyä sinulle itsellesi epätyypillisellä tavalla tai jos et pysty vastustamaan yllykettä, mielitekoa tai houkutusta tehdä jotakin, joka saattaisi vahingoittaa itseäsi tai muita. Tällaista käyttäytymistä kutsutaan impulssikontrollihäiriöksi ja sellaista on esim. uhkapelaaminen, ylensyönti, liiallinen rahankulutus, epätavallisen voimakas sukupuoli- vietti tai lisääntyneet seksuaaliset ajatukset ja tunteet. Lääkärisi on ehkä arvioitava hoitosi uudelleen.

Testit

Saatat joutua testauttamaan sydämesi, maksasi, munuaistesi ja verensolujen toiminnan levodopaa/karbidopaa sisältävien lääkkeiden pitkäaikaisen käytön aikana. Jos sinulta otetaan veri- ja virtsakokeita, kerro lääkärille tai hoitajalle, että otat Numientia. Lääke saattaa vaikuttaa joidenkin testien tuloksiin.

Lapset ja nuoret

Numient-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille. Numient-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Numient

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Muut lääkkeet saattavat nimittäin vaikuttaa Numient toimintaan.

Älä ota Numientia, jos olet ottanut masennuksen hoitoon tarkoitettua epäselektiiviseksi monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjäksi kutsuttua lääkettä viimeisen 14 päivän aikana. Näihin lääkkeisiin kuuluvat isokarboksatsidi ja feneltsiini. Jos tämä pätee sinuun, älä ota Numientia, vaan pyydä neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, käytäkö seuraavia lääkkeitä:

- muita Parkinsonin taudin hoitoon käytettyjä lääkkeitä, joita ovat antikolinergiset lääkkeet (esim. orfenadriini ja triheksyfenidyyli), selektiiviset MAO-B-estäjät (esim. selegiliini ja rasagiliini) ja COMT-estäjät (esim. entakaponi)
- ferrosulfaatti (käytetään veren alhaisen rautapitoisuuden aiheuttaman anemian hoitoon). Levodopa/karbidopa saattaa vaikeuttaa elimistön raudansulatusta. Se vuoksi sinun ei pidä ottaa samaan aikaan Numientia ja rautatabletteja tai monivitamiineja, jotka sisältävät rautaa. Otettuasi näistä yhtä odota ainakin 2–3 tuntia ennen kuin otat toista.
- fenotiatsiinit, kuten klooripromatsiini, promatsiini ja proklooriperatsiini (käytetään mielenterveyden sairauksien hoitoon)
- bentsodiatsepiinit, kuten alpratsolaami, diazepam ja lorazepam (käytetään ahdistuneisuuden hoitoon)
- trisykliset masennuslääkkeet (käytetään masennuksen hoitoon)
- papaveriini (käytetään parantamaan kehon verenkiertoa)
- verenpaineen hoitoon otettava lääkitys
- fenytoiini (käytetään koivustusten hoitoon)
- isoniatsidi (käytetään tuberkuloosin hoitoon)
- dopamiiniantagonistit (käytetään mielenterveyden häiriöiden, pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon)

Numient ruuan ja juoman kanssa

Rasvainen ja kaloripitoinen ateria viivästää levodopan imeytymistä kahdella tunnilla. Jos ruokavaliosi sisältää liikaa valkuaisaineita (lihaa, kananmunia, maitoa, juustoa), Numient ei ehkä vaikuta asianmukaisella tavalla. Vältä kapseleiden ottamista rasvaisen tai runsaasti valkuaisaineita sisältävän aterian yhteydessä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkkeen käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä niillä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä. Lääkärisi saattaa kuitenkin määrätä sinulle Numient-valmistetta, jos hoidosta odotetusti saatavat edut ovat suurempia kuin sikiöön kohdistuvat mahdolliset riskit.

Naisten ei pidä imettää Numient-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Numient saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtamiskohtauksia. Sen vuoksi sinun tulee pidättäytyä ajamisesta tai osallistumisesta toimiin (esim. koneiden käyttöön), joissa heikentynyt huomiokyky saattaisi sinut tai muut vakavaan henkilövahinkoon tai kuolemaan johtavaan vaaratilanteeseen, kunnes tällaiset toistuvat nukahtelut ja uneliaisuus on saatu hallintaan.

3. Miten Numient-valmistetta otetaan

- Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Lääkärisi kertoo tarkalleen, kuinka monta Numient-kapselia sinun tulee ottaa joka päivä.
- Jos et ole saanut levodopaa koskaan aikaisemmin, tavallinen Numientin aloitusannos on yksi 95 mg:n kapseli kolmesti päivässä kolmen päivän ajan. Hoitovasteen perusteella lääkärisi saattaa tämän jälkeen nostaa annostasi neljänenä päivänä.
- Jos olet saanut levodopaa aikaisemmin, lääkärisi määrää asianmukaisen aloitusannoksen hoito-ohjelmalle riippuen nykyisestä levodopa-annoksestasi.
- Numient tulisi ottaa noin joka kuudes tunti, kuitenkin enintään viisi kertaa vuorokaudessa.
- Ota tämä lääke suun kautta vesilasillisen kera. Kapseli **on nieltävä** kokonaisuena. **Älä** murra, murskaa tai pureskele kapseleita.
- Vaihtoehtoisesti, jos sinulla on vaikeuksia niellä kapseleita, tämän lääkekapselin voi avata varovasti ja sisällän voi ripotella pieneen määrään (esim. kahveen ruokalusikalliseen) pehmeää ruokaa, kuten omenasosetta, jogurttia tai kiisseliä. Älä lämmitä lääke-ruokaseosta äläkä ripottele kapselin sisältöä kuumaan ruokaan. Lääke-ruokasekoitus on nieltävä pureskelematta kokonaan ja viivyttämättä eikä sitä saa säilyttää seuraavaa käyttökertaa varten.
- Ota kapselit säännöllisesti määrättyinä aikana lääkärin ohjeiden mukaisesti.
- Älä muuta kapseleiden ottoaikoja äläkä ota muita lääkkeitä Parkinsonin taudin hoitoon keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa. Numient-kapseleita ei pidä ottaa alle neljän tunnin väliajoin.
- Numient voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai aterioiden välillä. Vältä kapseleiden ottamista rasvaisten tai erityisen proteiini- ja rasvayhdisteiden aterioiden yhteydessä, sillä tämä pidentää lääkkeen vaikutuksen alkuaan kuluvaan aikaan.
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos Numientin vaikutus on mielestäsi liian voimakas tai heikko tai jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia.
- Hoitovasteesi mukaan lääkärisi saattaa sitten suurentaa tai pienentää annostasi ja säätää annosteluväliä.

Jos otat enemmän Numientia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Numientia kuin sinun pitäisi (tai jos joku muu on vahingossa niellyt Numientia), ota yhteyttä lääkärisi tai apteekkihenkilökuntaan viipymättä. Yliannostuksen sattuessa saatat tuntea olosi sekavaksi tai kiihtyneeksi, ja sydämesi saattaa lyödä normaalia hitaammin tai nopeammin.

Jos unohdat ottaa Numient-annoksen

Ota annos heti kun muistat, paitsi jos on melkein aika ottaa seuraava annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraavat annokset tavalliseen aikaan.

Jos lopetat Numient-valmisteen käytön

Älä lopeta Numient-valmisteen käyttöä äläkä muuta Numient-annostasi keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa siinäkin tapauksessa, että voitisi on kohentunut.

Älä lopeta Numient-valmisteen ottoa äkillisesti

Tämä saattaa aiheuttaa lihasperäisiä ongelmia, kuumetta ja mielen tilan muutoksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulla esiintyy yksikään seuraavista oireista Numient-hoidon aikana, **ota yhteyttä lääkäriin välittömästi:**

- verenvuoro vatsassa tai suolistossa, mikä näkyy verenä ulosteessa tai tummana ulosteena
- allerginen reaktio, josta merkkeinä saattavat olla nokkosrokko (nokkosihottuma), kutina, ihottuma, kasvojen, huulien, kielen ja kurkun turpoaminen, mikä saattaa vaikeuttaa hengittämistä tai nielemistä
- lihakset jäykistyvät tai nykivät voimakkaasti, lihaksissa on vapinaa, tunnet olosi kiihtyneeksi, sekavaksi, saat kuumetta, pulssisi on nopea tai verenpaineesi on erittäin vaihteleva. Nämä saattavat olla oireita pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä (NMS, joka on harvinainen reaktio keskushermoston häiriöiden hoitoon käytettyihin lääkkeisiin) tai rabdomyolyysistä (harvinainen lihastauti).

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (useammalla kuin 1 henkilöä 10:stä)

- pahoinvointi

Yleiset (enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- painonnousu
- epätodellisten asioiden näkeminen tai kuuleminen, masennus, ahdistuneisuus, uneliaisuus, nukahtamisvaikeudet, vaikeus pysyä unessa, tavallisuudesta poikkeavat unet, sekavuus, heikentynyt muisti ja ajattelukyky
- vääntely ja noistuvat liikkeet tai epänormaali, lihasten hallitsemattomien kouristusten (dystonia) aiheuttamat asennot, epänormaali pakkoliikkeet (dyskinesia), on- ja off-ilmiot (aika, jolloin lääke toimii ja jolloin se lakkaa hallitsemasta oireitasi), Parkinsonin taudin paheneminen, epätavallinen kävely, huimaus, voimakas uneliaisuus, pistely käsivarsissa ja/tai alaraajoissa, vapina, päänsärky
- epäsäännöllinen sydämen rytmi
- korkea verenpaine, epätavallisen alhainen verenpaine seisomaan noustessa
- hengenahdistus
- vatsakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, oksentelu
- kuumat aallot, liiallinen hikoilu, kutina
- lihaskouristukset
- kaatumiset
- ylä- ja alaraajojen turvotus
- rintakipu, joka ei liity sydänsairauteen
- lihasvoiman heikkeneminen, uupumus

Melko harvinaiset (enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- melanooma (ihosyöpätyyppi)
- anemia (alhainen punasolujen määrä)
- vähentynyt ruokahalu, painonnousu
- psykoottinen episodi, kiihtyneisyys
- impulssikontrollihäiriöt (ks. alla)
- äkilliset nukahtamiset, levottomat jalat -oireyhtymä (epämiellyttävä tunne alaraajoissa ja tunne, että niitä täytyy liikuttaa), suun avaamisvaikeudet, kouristukset
- kahtena näkeminen, laajentuneet pupillit, näön hämärtyminen
- hakkaava sydän
- pyörtyminen, veritulppa tai verisuonen tulehtuminen
- verenvuoto mahassa tai suolistossa, peptinen ulkustauti, vaikeus niellä, ruoansulatusvaivat, epätavallinen maku suussa, polttava tunne kielellä, ilmavaivat
- allerginen reaktio, josta merkkeinä saattavat olla nokkosrokko (nokkosihottuma), kutina, ihottuma, kasvojen, huulien, kielen ja kurkun turpoaminen, hengitys- ja nielemisvaikeudet, kutina
- virtsaumpi
- yleinen huonovointisuus
- kasvaneet sokerin, virtsahapon ja/tai maksaentsyymien pitoisuudet veressä
- poikkeavuudet munuaisen toimintakokeissa ja/tai verivirtsaisuus

Seuraavia häirtavaikutuksia saattaa myös esiintyä

- impulssihallinnan puute, mikä saattaa johtaa mm. seuraavaan, mahdollisesti vahingolliseen toimintaan:
 - vahva halu uhkapelata henkilökohtaisista tai perheeseen kohdistuvista seuraamuksista huolimatta
 - muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen kiinnostus ja käytös, esimerkiksi lisääntynyt sukupuoli-vietti, joka saattaa olla sinulle tai muille vaaraksi
 - hallitsematon ylellinen ostaminen tai tuhlaaminen
 - ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakonomainen syöminen (normaalia ja tarvetta suuremman ruokamäärän syöminen).

Kerro lääkärillesi, jos sinulla esiintyy näitä häirtavaikutuksia. Lääkäri keskustelee menetelmistä hallita tai vähentää näitä oireita.

Myös seuraavista häirtavaikutuksista on ilmoitettu, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tiedetä:

- alhainen verisolujen määrä (valkosolut, verihiutaleet)
- joidenkin tiettyjen Parkinsonin taudin hoitoon käytettyjen lääkkeiden väärinkäyttö
- itsemurhayritys, ajan- ja paikantajun heikentyminen, lisääntyneitä seksuaalisia tuntemuksia
- vakavia pitkäkestäviä poikkeavia silmänliikkeitä, Hornerin oireyhtymä (kasvojen toispuolinen roikkuva silmäluomi, pieni pupilli ja lisääntynyt hikoilu), silmäluomen nykiminen
- tavallaisesta poikkeava hengitys
- liian runsas tai tummanvärisen sylki, hampaiden narskuttelu, hikka
- hustenlähtö (mukaan lukien vaikea, Henoch-Schönleinin purppuraksi kutsuttu ihottuma), väriltään tumma hiki

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtavaikutuksista voit auttaa hankkimaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Numient-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Pullo on käytettävä 90 päivän kuluessa sen avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Numient sisältää

- Numient-valmisteen vaikuttavat aineet ovat levodopa ja karbidopa.
 - Kukin 95 mg/23,75 mg:n säädellysti vapauttava kova kapseli sisältää 95 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
 - Kukin 145 mg/36,25 mg:n säädellysti vapauttava kova kapseli sisältää 145 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
 - Kukin 195 mg/48,75 mg:n säädellysti vapauttava kova kapseli sisältää 195 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
 - Kukin 245 mg/61,25 mg:n säädellysti vapauttava kova kapseli sisältää 245 mg levodopaa ja 23,75 mg karbidopaa (monohydraattina)
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, viinihappo, etyyliselluloosa, hypromelloosi, natriumtärkkelysglykolaatti, natriumlauryylisulfaatti, povidoni, talkki, metakryylihapon ja metyylimetakrylaatin kopolymeerit (1:1), metakryylihapon ja metyylimetakrylaatin kopolymeerit (1:2), trietyylisitraatti, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.
- Kovan kapselin ainesosat ovat indigokarmiinilakka (E132), keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171) ja gelatiini.
- Musteen ainesosat ovat sininen muste SB-6018, sellakka (E904), propyleeniglykoli ja indigokarmiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Säädellysti vapauttava kova kapseli

95 mg/23,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Valkoinen runko-osa ja sininen 18 × 6 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "95" sinisellä musteella.

145 mg/36,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Vaaleansininen runko-osa ja sininen 19 × 7 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "145" sinisellä musteella.

195 mg/48,75 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Keltainen runko-osa ja sininen 24 × 8 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "195" sinisellä musteella.

245 mg/61,25 mg säädellysti vapauttava kova kapseli

Sininen runko-osa ja sininen 23 × 9 mm:n kansiosa, joihin on painettu merkinnät "IPX066" ja "245" sinisellä musteella.

Numient-kapselit toimitetaan muovipulloissa, joissa on kuivausainetta ja muovikorkki ja jotka sisältävät joko 25, 100 tai 240 kovaa kapselia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa