

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Numient 95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée
Numient 145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée
Numient 195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée
Numient 245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 95 mg de lévodopa et 23,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).

145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 145 mg de lévodopa et 36,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).

195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 195 mg de lévodopa et 48,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).

245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée

Chaque gélule à libération modifiée contient 245 mg de lévodopa et 61,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée

95 mg/23,75 mg, gélule à libération modifiée

Corps blanc et coiffe bleue de 18 × 6 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 95 » imprimées à l'encre bleue.

145 mg/36,25 mg, gélule à libération modifiée

Corps bleu clair et coiffe bleue de 19 × 7 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 145 » imprimées à l'encre bleue.

195 mg/48,75 mg, gélule à libération modifiée

Corps jaune et coiffe bleue de 24 × 8 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 195 » imprimées à l'encre bleue.

245 mg/61,25 mg, gélule à libération modifiée

Corps bleu et coiffe bleue de 23 × 9 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 245 » imprimées à l'encre bleue.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de patients adultes atteints de la maladie de Parkinson.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'administration de Numient est recommandée par voie orale, toutes les 6 heures environ. Il est déconseillé d'administrer ce médicament plus de 5 fois par jour.

Chaque gélule peut être utilisée seule ou en association avec des gélules d'un autre dosage, si nécessaire. L'utilisation de ce médicament avec d'autres médicaments contenant de la lévodopa n'a pas été étudiée.

Il convient de se conformer aux recommandations posologiques lors de l'instauration du traitement, puis d'adapter la posologie en fonction de la réponse clinique.

Dose initiale et titrage de la posologie chez les patients jamais traités par lévodopa

La dose initiale est d'une gélule contenant 95 mg de lévodopa et 23,75 mg de carbidopa trois fois par jour (3xj) pendant les trois premiers jours. Cette dose peut être augmentée jusqu'à la dose d'une gélule à libération modifiée contenant 145 mg de lévodopa et 36,25 mg de carbidopa trois fois par jour à partir du 4e jour de traitement.

D'autres augmentations peuvent être effectuées en fonction de la réponse clinique de façon individuelle. La dose quotidienne doit être déterminée au moyen d'une titration prudente. Le traitement des patients doit être maintenu à la dose la plus faible nécessaire pour contrôler les symptômes et réduire les effets indésirables, comme les dyskinésies et les nausées.

L'expérience de l'administration d'une dose quotidienne totale supérieure à 1 170 mg de lévodopa chez des patients jamais traités par lévodopa est limitée.

Passage de patients prenant d'autres médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la dopa-décarboxylase (DDC) (carbidopa ou benserazide) à libération immédiate à la prise de Numient

Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques de Numient, les doses et la fréquence de dosage de Numient ne sont pas directement interchangeables avec celles des médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération immédiate (voir section 5.2).

Lorsque des patients passent de médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération immédiate à Numient, pour la dose initiale il est recommandé de suivre les recommandations relatives au changement de posologie figurant dans le Tableau 1.

Tableau 1 : instructions relatives au changement de posologie initiale de médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération immédiate (LI) à Numient chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Dose quotidienne totale de lévodopa dans le traitement par lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération immédiate (mg)	Dose initiale quotidienne totale de Numient (lévodopa en mg)	Dose initiale suggérée de Numient
400 à 549	855	3 gélules de 95 mg/23,75 mg 3xj
550 à 749	1 140	4 gélules de 95 mg/23,75 mg 3xj
750 à 949	1 305	3 gélules de 145 mg/36,25 mg 3xj
950 à 1 249	1 755	3 gélules de 195 mg/48,75 mg 3xj
≥ 1 250	2 340	4 gélules de 195 mg/48,75 mg 3xj ou 2 205
		3 gélules de 245 mg/61,25 mg 3xj

Lorsque des patients passent d'un traitement par lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération immédiate associé à des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (comme l'entacapone) à Numient, pour la dose initiale il est recommandé de suivre les instructions relatives au changement de posologie figurant dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations relatives au changement de posologie initiale d'un traitement par lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération immédiate associé à des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (comme l'entacapone) à Numient chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Dose quotidienne totale de lévodopa (mg) dans le traitement par lévodopa/inhibiteur de la DDC/entacapone	Dose initiale quotidienne totale de Numient (lévodopa en mg)	Dose initiale suggérée de Numient
400 à 549	1 140	4 gélules 95 mg/23,75 mg 3xj ¹
550 à 749	1 470	2 gélules 245 mg/61,25 mg 3xj
750 à 949	1 755	3 gélules 195 mg/48,75 mg 3xj
950 à 1 249	2 205	3 gélules 245 mg/61,25 mg 3xj
≥ 1 250	2 940	4 gélules 245 mg/61,25 mg 3xj

Lors du passage de patients d'un traitement par des médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la DDC à Numient, la dose doit être ajustée afin de contrôler suffisamment les symptômes. La fréquence d'administration peut être modifiée de trois fois par jour à un maximum de cinq fois par jour si le contrôle des symptômes est insuffisant. Dans les études menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé, les données concernant l'utilisation de doses de lévodopa supérieures à 2 450 mg et de doses de carbidopa supérieures à 0,12,5 mg administrées sous forme de Numient sont limitées.

La dose quotidienne totale finale de lévodopa contenue dans Numient équivaut à environ le double de la dose quotidienne totale finale de lévodopa contenue dans les comprimés à libération immédiate, alors que la dose quotidienne totale finale de lévodopa contenue dans Numient est environ trois fois supérieure à la dose quotidienne totale finale de lévodopa contenue dans l'association lévodopa/inhibiteur de la DDC/entacapone.

Passage spécifique de patients prenant d'autres médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération modifiée à Numient

Pour les patients recevant un traitement par d'autres médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération modifiée, les informations disponibles concernant le passage à un traitement par Numient sont limitées. Il peut être nécessaire de réduire de 30 % environ la dose quotidienne totale initiale de Numient décrite dans le Tableau 1 ci-dessus pour les patients passant d'un traitement par des médicaments à base de lévodopa/inhibiteur de la DDC à libération modifiée à Numient.

Entretien

La maladie de Parkinson étant évolutive, il est recommandé de pratiquer des évaluations cliniques périodiques. Le traitement doit être déterminé et ajusté individuellement pour chaque patient en fonction de la réponse thérapeutique souhaitée.

Ajout d'autres médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Les médicaments à base de lévodopa/carbidopa à libération modifiée peuvent être utilisés en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson. Toutefois, des ajustements de la posologie pourront être requis (voir section 4.5).

Interruption du traitement

Des cas sporadiques d'une association de symptômes ressemblant à un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été associés à des diminutions de la posologie et à l'arrêt de médicaments à base de lévodopa/carbidopa. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive si une diminution ou l'arrêt des médicaments sous forme de gélules de lévodopa/carbidopa à libération modifiée est nécessaire, en particulier si le patient reçoit des antipsychotiques (voir section 4.4).

Si une anesthésie générale est nécessaire, le patient peut continuer à prendre les médicaments sous forme de gélules de lévodopa/carbidopa à libération modifiée tant qu'il a la possibilité de prendre des médicaments par voie orale. Si le traitement est interrompu temporairement, la dose habituelle doit être administrée dès que le patient peut prendre le médicament par voie orale.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie du médicament à base de lévodopa/carbidopa à libération modifiée n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

L'impact de la fonction rénale sur la clairance de la lévodopa/carbidopa est limité (voir section 5.2). Numient n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux. Il est recommandé d'administrer ce médicament avec prudence aux patients atteints d'une pathologie rénale sévère (voir section 4.4).

Insuffisance hépatique

Numient n'a pas été étudié chez les patients insuffisants hépatiques. Il est recommandé d'administrer ce médicament avec prudence aux patients atteints d'une pathologie hépatique sévère (voir section 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Numient chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Numient doit être pris avec un verre d'eau et peut être pris avec ou sans nourriture. Un repas riche en lipides et hypercalorique retarde l'absorption de la lévodopa de deux heures. Par ailleurs, les repas riches en protéines peuvent altérer la réponse clinique en réduisant l'absorption de la lévodopa (voir section 4.5). Par conséquent, Numient ne doit pas être pris en même temps que les repas riches en protéines. La gélule à libération modifiée doit être avalée en entier et ne pas être mâchée ni écrasée afin de préserver l'effet de libération modifiée du médicament à base de lévodopa/carbidopa.

Alternativement, pour les patients ayant des difficultés à avaler une gélule, ce médicament peut être

administré en ouvrant avec précaution la gélule et en saupoudrant la totalité du contenu sur une petite quantité (p. ex. 2 cuillères à soupe) d'aliments mous, comme de la compote de pomme, du yaourt ou du pouding. Le mélange de médicament et d'aliment doit être avalé entièrement et immédiatement sans mâcher et ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure. On ne peut exclure que la chaleur puisse modifier les propriétés du médicament. Par conséquent, le médicament ne doit pas être chauffé ni ajouté à des aliments chauds.

Les produits contenant du sulfate ferreux doivent être administrés séparément du produit lévodopa/carbidopa, en espaçant le plus possible les administrations (voir section 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.
- Glaucome à angle étroit.
- Phéochromocytome.
- En association avec des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO) Ces inhibiteurs doivent être interrompus au moins deux semaines avant l'instauration du traitement (voir section 4.5).
- Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur le système nerveux central (SNC) et troubles mentaux

Somnolence et accès de sommeil d'apparition soudaine

La lévodopa a été associée à une somnolence et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (voir section 4.7). Des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine pendant des activités diurnes, dans certains cas sans prodromes, ont été rapportés dans de très rares cas. Les patients doivent en être informés et il doit leur être conseillé d'être prudents lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine pendant le traitement (voir section 4.7). Les patients ayant présenté une somnolence et/ou un accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. De plus, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Des cas sporadiques d'une association de symptômes ressemblant à un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été associés à des diminutions de la posologie et à l'arrêt de médicaments contenant de la lévodopa/carbidopa. Le SMN est un syndrome potentiellement mortel. Il se caractérise par de la fièvre ou une hyperthermie et peut être associé à une rhabdomyolyse. Des signes neurologiques, dont une rigidité musculaire, des mouvements involontaires, une altération de la conscience, des modifications de l'état mental ; d'autres troubles, comme un dysfonctionnement neurovégétatif, une tachycardie, une tachypnée, une transpiration, une hypertension ou une hypotension ; des résultats d'analyses biologiques, comme une élévation du taux de créatinine phosphokinase, une leucocytose, une myoglobinurie et une élévation du taux de myoglobine sérique ont été rapportés. Par conséquent, les patients doivent être surveillés étroitement lorsque la dose de lévodopa/carbidopa est réduite brutalement ou interrompue, en particulier si le patient reçoit des antipsychotiques (voir section 4.2).

Troubles mentaux

Les patients peuvent présenter une modification de l'état mental ou une aggravation de celui-ci et des changements de comportement, qui peuvent être sévères, dont un comportement psychotique et suicidaire pendant le traitement par lévodopa ou après son instauration ou en cas d'augmentation de la

dose de lévodopa. Ces pensées et comportements anormaux peuvent inclure une ou plusieurs des différentes manifestations suivantes : anxiété, dépression, idées paranoïaques, illusions, hallucinations, confusion, comportement psychotique, désorientation, agressivité, agitation et délire.

Les patients présentant une affection psychotique majeure ou des antécédents de trouble psychotique doivent être traités avec prudence par lévodopa/carbidopa en raison du risque d'exacerbation de la psychose. De plus, certains médicaments utilisés pour traiter les psychooses peuvent exacerber les symptômes de la maladie de Parkinson et peuvent réduire l'efficacité de la lévodopa/carbidopa. L'utilisation concomitante d'antipsychotiques doit être surveillée étroitement pour déceler s'il y a une aggravation des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, en particulier en cas d'utilisation d'antagonistes du récepteur D2 (voir section 4.5).

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être surveillés régulièrement à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et le personnel soignant doivent être informés sur le fait que les symptômes de troubles du contrôle des impulsions, incluant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et l'alimentation compulsive, ainsi que le syndrome de dysrégulation de la dopamine peuvent se manifester chez les patients traités par des agonistes de la dopamine et/ou d'autres traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa. Il est recommandé de réévaluer le traitement si de tels symptômes se développent.

Dyskinésies

Les médicaments qui contiennent de la lévodopa peuvent entraîner des dyskinésies pouvant nécessiter un ajustement du traitement. La carbidopa permet à une quantité supérieure de lévodopa d'atteindre le cerveau et d'augmenter la production de dopamine, ce qui accroît le risque de développer certaines réactions indésirables au niveau du SNC, dont les dyskinésies. Il est recommandé de surveiller les patients pour déceler toute apparition ou aggravation des dyskinésies et d'ajuster les doses de lévodopa/carbidopa en conséquence.

Hypotension orthostatique

Le traitement par lévodopa/carbidopa peut causer une hypotension orthostatique. Le traitement par lévodopa/carbidopa doit être utilisé avec prudence en cas d'utilisation concomitante de médicaments pouvant entraîner une hypotension orthostatique, comme les médicaments antihypertenseurs.

Glaucome

Les patients présentant un glaucome à angle ouvert peuvent être traités avec prudence par lévodopa/carbidopa sous réserve que la pression intraoculaire soit bien contrôlée et que le patient soit surveillé étroitement pour déceler toute modification de la pression intraoculaire pendant le traitement.

Mélanome

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de la maladie de Parkinson présentaient un risque supérieur (2 à 6 fois plus élevé environ) de développer un mélanome que la population générale. Il n'est pas établi clairement que le risque accru observé soit dû à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, comme les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson.

Pour les raisons susmentionnées, il est recommandé aux patients et aux médecins prescripteurs de surveiller fréquemment et régulièrement à la recherche de mélanomes lors de l'utilisation de lévodopa/carbidopa, en particulier chez les patients présentant des lésions cutanées suspectes non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome. Il est recommandé de faire effectuer des examens périodiques de la peau par des personnes qualifiées (p. ex. dermatologues).

Analyses biologiques

Une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite a été observée lors d'un traitement par lévodopa/carbidopa à long terme. Il est recommandé d'effectuer des évaluations périodiques de la fonction hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale pendant le traitement prolongé.

Les préparations à base de lévodopa/carbidopa peuvent produire des faux positifs sur les résultats d'analyses pour ce qui est des corps cétoniques, si une bandelette réactive est utilisée pour déterminer la présence d'une cétonurie. Cette réaction n'est pas modifiée si l'on fait bouillir l'échantillon d'urine. Des faux négatifs peuvent être obtenus lors de l'application de méthodes basées sur la glucose oxydase pour déterminer la présence d'une glycosurie.

Populations particulières

Le traitement par lévodopa/carbidopa doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique, d'une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire grave, d'asthme bronchique, d'une maladie rénale, hépatique ou endocrinienne ou d'antécédents d'ulcère peptique (en raison de la possibilité d'hémorragie gastro-intestinale) et présentant des antécédents de convulsions.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de lévodopa/carbidopa à des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, qui présentent des arythmies auriculaires, nодales ou ventriculaires résiduelles. Chez ces patients, la fonction cardiaque doit être surveillée avec un soin particulier pendant la période d'ajustement de la dose initiale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase doivent être interrompus au moins 2 semaines avant l'instauration du traitement par les gélules à libération modifiée de lévodopa/carbidopa (voir section 4.3).

Numétiert peut être pris en association avec la dose recommandée d'un inhibiteur sélectif de la MAO de type B, comme la sélégiline et la rasagiline. L'interaction médicamenteuse entre la lévodopa et les inhibiteurs de la MAO de type B est connue et elle potentialise les effets de lévodopa. Cette association des deux traitements peut être responsable d'une hypotension orthostatique sévère.

Il peut être nécessaire de réduire la dose de lévodopa lors de l'ajout d'un inhibiteur sélectif de la MAO de type B. Le traitement des patients doit être maintenu à la dose la plus faible nécessaire pour obtenir le contrôle des symptômes et réduire les effets indésirables.

Antagonistes du récepteur D2 de la dopamine, benzodiazépines et isoniazide

Les antagonistes du récepteur D2 de la dopamine (p. ex. phénothiazines, butyrophénones, rispéridon), les benzodiazépines et l'isoniazide peuvent diminuer les effets thérapeutiques de la lévodopa. Les patients qui prennent ces médicaments en même temps que le traitement par lévodopa/carbidopa doivent être surveillés étroitement pour déceler toute perte de réponse thérapeutique.

Antidépresseurs tricycliques

Peu d'effets indésirables, dont une hypertension et des dyskinésies, résultant de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques et de lévodopa/carbidopa ont été rapportés.

Antihypertenseurs

Des cas d'hypotension posturale symptomatique ont été observés lors d'associations de la lévodopa à un inhibiteur de la décarboxylase ajoutées au traitement de patients recevant déjà certains

antihypertenseurs. Un ajustement de la dose du ou des médicaments antihypertenseurs peut s'avérer nécessaire pendant la phase de titration du traitement par ce médicament à base de lévodopa/carbidopa à libération modifiée.

Anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques peuvent agir en synergie avec la lévodopa afin d'améliorer les tremblements. Cependant, une utilisation concomitante peut aggraver les mouvements involontaires. Les médicaments anticholinergiques peuvent modifier l'effet de la lévodopa en raison d'une absorption retardée. Un ajustement de la posologie de la lévodopa peut s'avérer nécessaire.

Phénytoïne et papavérine

De rares cas indiquant que les effets bénéfiques de la lévodopa dans la maladie de Parkinson peuvent être inversés par la phénytoïne et la papavérine ont été rapportés. Les patients qui prennent ces médicaments en association avec le traitement par lévodopa/carbidopa doivent être surveillés étroitement pour déceler toute perte de réponse thérapeutique.

Inhibiteurs de la COMT

Les effets de la co-administration de ces gélules à libération modifiée de lévodopa/carbidopa et d'inhibiteurs de la COMT, comme l'entacapone, n'ont pas été étudiés. Il a été démontré que l'ajout d'entacapone à la lévodopa/carbidopa augmentait la biodisponibilité de la lévodopa de 30 %. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de gélules à libération modifiée de lévodopa/carbidopa en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la COMT.

Sels ferreux

L'administration concomitante de lévodopa/carbidopa et de sels ferreux ou de multivitamines contenant des sels ferreux doit être effectuée avec prudence. Les sels ferreux peuvent former des chélates avec la lévodopa et la carbidopa. Les produits contenant du sulfate ferreux doivent être administrés séparément de l'association lévodopa/carbidopa, en espaçant le plus possible les administrations (voir section 4.2).

Interaction avec l'alcool

In vivo, l'administration conjointe de Numient avec une concentration en pourcentage de volume/volume (v/v) d'alcool de 40 % maximum n'a pas entraîné de libération massive de lévodopa ou de carbidopa.

Interaction avec la nourriture

Chez des adultes en bonne santé, l'administration par voie orale de Numient après un repas riche en lipides et hypercalorique a réduit la C_{max} de lévodopa de 21 % alors que l'étendue globale de l'absorption de lévodopa (ASC_{inf}) était similaire (augmentation de 13 %) à celle observée à jeun (voir section 5.2). L'administration lors d'un repas riche en lipides et hypercalorique peut retarder l'absorption de la lévodopa de deux heures (voir section 4.2).

Après l'administration du contenu de gélules à libération modifiée saupoudré sur une petite quantité (p. ex. 2 cuillères à soupe) d'aliments mous, comme de la compote de pommes, du yaourt ou du pouding, le taux et l'étendue de l'absorption de la lévodopa étaient similaires à ceux observés à jeun.

La lévodopa est en concurrence avec certains acides aminés pour le transport et, par conséquent, les repas riches en protéines peuvent altérer l'absorption de la lévodopa.

Effet de la lévodopa et de la carbidopa sur le métabolisme des autres médicaments

Les effets d'inhibition ou d'induction de la lévodopa et de la carbidopa n'ont pas été étudiés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées voire aucune donnée provenant de l'utilisation de la lévodopa/carbidopa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Il n'est pas recommandé d'utiliser Numient pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception, sauf si les bénéfices pour la mère sont supérieurs aux risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

La carbidopa est excrétée dans le lait des rates, mais on ne sait pas si la carbidopa ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Dans une étude menée chez une mère atteinte de la maladie de Parkinson qui allaitait, l'excrétion de la lévodopa dans le lait maternel a été rapportée. Les informations disponibles sur les effets de la lévodopa/carbidopa ou de leurs métabolites chez les nouveau-nés ou les nourrissons sont insuffisantes. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Numient.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de ce traitement par lévodopa ou carbidopa sur la fertilité humaine. Les effets de la lévodopa sur la fertilité ont été évalués dans des études menées sur des souris (voir section 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La lévodopa peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Certains effets pouvant affecter l'aptitude de certains patients à conduire un véhicule ou à utiliser une machine, comme une somnolence et des étourdissements, ont été rapportés avec ces médicaments sous forme de gélules à libération modifiée de lévodopa/carbidopa.

Il convient d'informer les patients traités par ces médicaments sous forme de gélules à libération modifiée de lévodopa/carbidopa et présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine qu'ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou de s'impliquer dans des activités où une altération de la vigilance pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque de blessures graves ou de décès (p. ex. lors de l'utilisation d'une machine), jusqu'à la disparition de ces épisodes récurrents de somnolence (voir également la section 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'utilisation de Numient étaient des nausées, survenant chez 12 % environ des patients ; des étourdissements, des maux de tête, et des dyskinésies, chacun survenant chez 8 % environ des patients ; et des insomnies, survenant chez 6 % environ des patients. Des événements graves d'hémorragie gastro-intestinale (peu fréquents) et d'œdème allergique (peu fréquents) ont été rapportés dans les études cliniques avec Numient. Une association de symptômes ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques et à la rhabdomolyse peut se produire avec les médicaments à base de lévodopa/carbidopa, cependant, aucun cas n'a été identifié dans les études cliniques avec Numient.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous par classe de système d'organes (CSO) et fréquence (Tableau 3). Les fréquences sont déterminées de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 3. Effets indésirables

	Effets indésirables observés lors du développement clinique de Numient				
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée ^{a)}	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Mélanome (voir section 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	Agranulocytose, thrombocytopénie, leucopénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Perte de poids Diminution de l'appétit, prise de poids		
Affections psychiatriques			Altération de la fonction cognitive, état confusionnel, hallucinations, dépression (voir section 4.5), anxiété, rêves anormaux, insomnies	Épisode de psychotique, trouble du contrôle des impulsions (voir section 4.4), agitation	Tentative de suicide (voir section 4.4), désorientation, syndrome de dysrégulation de la dopamine, euphorie, augmentation de la libido
Affections du système nerveux			Dystonie, phénomène d'activité/inactivité du traitement, dyskinésies, somnolence, trouble de la démarche, étourdissements, aggravation de la maladie de Parkinson, paresthésie, maux de tête, tremblements	Convulsions, accès de sommeil d'apparition soudaine (voir section 4.4), trismus, syndrome des jambes sans repos	Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubriques 4.3 et 4.4), ataxie
Affections oculaires				Vision trouble, diplopie, mydriase	Crises oculogyres, activation d'un syndrome de Horner latent, blépharospasme
Affections cardiaques			Troubles du rythme cardiaque ^{b)} (voir section 4.4)	Palpitations	
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique (voir sections 4.4 et 4.9), hypertension (voir section 4.5)	Syncope, thrombophlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée		Irrégularité respiratoire, enrouement
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, sécheresse buccale,	Hémorragie gastro-intestinale, ulcère peptique (voir	Salive foncée, bruxisme, hoquet, sialorrhée	

	Effets indésirables observés lors du développement clinique de Numient			
Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée^{a)}
		vomissements	section 4.4), dysphagie, dyspepsie, dysgueusie, glossodynies, flatulences	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Bouffées vasomotrices, hyperhidrose, éruption cutanée (voir section 4.3)	Œdème allergique, prurit (voir section 4.3)	Purpura de Henoch-Schönlein, urticaire (voir section 4.3), chute des cheveux, exanthème, sueur foncée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention d'urine	Urines foncées, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein				Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Crise, œdème périphérique, douleurs thoraciques non cardiaques, asthénie, fatigue	Malaise	
Investigations			Taux élevé d'ASAT, ALAT, LDH, bilirubine, glycémie, créatinine, acide urique ; diminution des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite ; sang dans les urines	Taux élevé d'azote uréique, phosphatase alcaline ; test de Coomb positif ; leucocytes et bactéries dans les urines

a) Aucun effet indésirable n'a été observé lors du développement clinique de Numient, mais certains effets indésirables se sont manifestés avec d'autres médicaments à base de lévodopa/carbidopa.

b) Terme combiné qui inclut une fibrillation auriculaire, un flutter auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire, un bloc de branche du faisceau, un syndrome de sinus malade, une bradycardie et une tachycardie.

Description des effets indésirables sélectionnés

Endormissement soudain

Numient est associé à une somnolence et a été très rarement associé à une somnolence diurne excessive et à des accès de sommeil d'apparition soudaine.

Troubles du contrôle des impulsions

Jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, consommation excessive de nourriture et alimentation compulsive peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques et/ou des traitements dopaminergiques contenant de la lévodopa (voir section 4.4).

Valeurs biologiques

Des cas de phéochromocytome faussement diagnostiqués chez les patients sous traitement par lévodopa/carbidopa ont été rapportés dans de très rares cas. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'interprétation des taux plasmatiques et urinaires de catécholamines et leurs métabolites chez les patients sous traitement par lévodopa/carbidopa.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

On peut espérer la survenue de symptômes aigus du surdosage de l'inhibiteur de la lévodopa/DDC comme résultat de la surstimulation dopaminergique. Des doses de quelques grammes peuvent entraîner des perturbations du SNC, avec une augmentation de la probabilité de développer des troubles cardiovasculaires (p. ex. hypotension, tachycardie sinusale) et des problèmes psychiatriques plus sévères à des doses plus élevées. Le surdosage de lévodopa peut entraîner la survenue de complications systémiques secondaires à la surstimulation dopaminergique.

Traitements

La prise en charge du surdosage aigu de préparations à base de lévodopa/DDC est la même que pour le surdosage aigu de lévodopa. La pyridostigmine n'est pas efficace pour inverser l'action des associations de médicaments. Une surveillance électrocardiographique doit être instaurée, et le patient doit faire l'objet d'un suivi attentif afin de déceler l'éventuel développement d'arythmies cardiaques. Si nécessaire, un traitement anti-arythmique approprié doit être mis en place. Une prise en charge supplémentaire doit être cliniquement indiquée ou recommandée par le centre antipoison national, si possible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antiparkinsoniens, agents dopaminergiques, code ATC : N04BA02

Mécanisme d'action

La lévodopa est un précurseur de la dopamine et est administrée en traitement de substitution de la dopamine dans le cadre de la maladie de Parkinson.

La carbidopa est un inhibiteur de l'acide aminé aromatique décarboxylase périphérique. Elle prévient la métabolisation de la lévodopa en dopamine dans la circulation périphérique, permettant ainsi qu'une plus grande proportion de la dose atteigne le cerveau, où la dopamine exerce son effet thérapeutique. Il

est possible d'utiliser une dose inférieure de lévodopa lorsqu'elle est administrée en concomitance avec de la carbidopa, ce qui réduit l'incidence des effets secondaires périphériques.

Effets pharmacodynamiques

Lorsque la lévodopa est administrée par voie orale, elle est décarboxylée rapidement en dopamine dans les tissus extra-cérébraux et seule une petite portion d'une dose donnée est donc transportée sous forme inchangée vers le système nerveux central. C'est pour cette raison que de larges doses de lévodopa sont nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique adéquat, mais celles-ci s'accompagnent souvent de nausées et autres effets indésirables, dont certains sont attribuables à la dopamine formée dans les tissus extra-cérébraux.

La carbidopa inhibe la décarboxylation de la lévodopa périphérique. Elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique et n'affecte pas le métabolisme de la lévodopa dans le système nerveux central. Son activité inhibitrice de la décarboxylase se limitant aux tissus extracérébraux, l'administration de la carbidopa avec la lévodopa permet qu'une quantité supérieure de lévodopa soit disponible pour une libération dans le cerveau. L'ajout de carbidopa à la lévodopa réduit les effets périphériques (nausées, vomissements) dus à la décarboxylation de la lévodopa. Cependant, la carbidopa ne réduit pas les effets indésirables dus aux effets centraux de la lévodopa.

Efficacité et sécurité clinique

Patients atteints de la maladie de Parkinson jamais traités par le vodopa APEX-PD

L'efficacité de Numient chez des patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade précoce a été établie dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, à dose fixe, à groupes parallèles, d'une durée de 30 semaines, chez 381 patients dont la durée médiane de la maladie était d'un an et dont l'exposition antérieure à la lévodopa et à des agonistes de la dopamine était courte ou nulle. Les patients ont continué leur traitement sous médicament antiparkinsonien concomitant à une dose stable. Les patients éligibles ont été randomisés (1/1/1/1) pour recevoir un placebo ou l'une des trois doses fixées de lévodopa/carbidopa de 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg, ou 390 mg/97,5 mg, trois fois par jour. Les patients n'étaient pas autorisés à recevoir de la lévodopa ou des inhibiteurs de la cathéchol-O-méthyltransferase (COMT) supplémentaires. Les patients recevant le médicament à base de lévodopa/carbidopa à libération modifiée commençaient le traitement à la dose de 95 mg de lévodopa/23,75 mg de carbidopa trois fois par jour (3xj). La dose était augmentée le Jour 4 et la dose la plus élevée ciblée (390 mg de lévodopa/97,5 mg de carbidopa 3xj) était atteinte lors du Jour 22.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne, entre la visite de référence et la Semaine 30 ou l'arrêt prématuré de la participation, du score sur l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) Partie II (activités quotidiennes) et du score de la Partie III fonction motrice. Chacun des trois traitements par lévodopa/carbidopa à libération modifiée était statistiquement significativement supérieur au placebo en ce qui concerne la mesure principale (Tableau 4).

Tableau 4 : Variation moyenne du score UPDRS Partie II plus Partie III entre la visite de référence et la Semaine 30 (ou l'arrêt prématûre de la participation) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson jamais traités par lévodopa (APEX-PD)

Traitement	Score UPDRS (Parties II et III) moyen ^{a)}		
	Visite de référence ^{b)}	Semaine 30 (ou à l'arrêt prématûre de la participation)	Variation entre la visite de référence et la Semaine 30 (ou à l'arrêt prématûre de la participation) ^{c)}
Placebo	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg ^{d)}	36,1	24,4	-11,7 ^{e)}
Numient 245 mg ^{d)}	38,2	25,3	-12,9 ^{f)}
Numient 390 mg ^{d)}	36,3	21,4	-14,9 ^{g)}

a) Pour l'UPDRS, les scores les plus élevés indiquent une plus grande sévérité de l'altération

b) Toutes les valeurs sont basées sur 361 patients de la population en intention de traiter pour lesquels il existe des valeurs de fin d'étude valides.

c) Les nombres négatifs indiquent une amélioration par rapport à la valeur de la visite de référence.

d) Trois fois par jour

e) La valeur p est inférieure à 0,05 par rapport au placebo.

Patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé

L'efficacité et la sécurité de Numient chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé ont été évaluées dans deux essais en double aveugle, contrôlés contre placebo : essai parallèle ADVANCE-PD (essai IPX066-B09-02 ; 22 semaines) et essai croisé ASCEND-PD (essai IPX066-B09-06 partie 1 ; 11 semaines).

Dans les deux essais, le critère principal d'évaluation était le temps « OFF » en pourcentage des heures de veille. Les critères principaux secondaires incluaient le temps « OFF », le temps « ON » sans dyskinésies gênantes et le score UPDRS Partie II plus Partie III. Dans l'essai ADVANCE-PD, l'impression globale clinique de l'évolution a également été étudiée.

ADVANCE-PD

L'essai ADVANCE-PD était une étude d'une durée de 22 semaines comportant un ajustement sur 3 semaines de la posologie du traitement préalable à l'étude par lévodopa/carbidopa à libération immédiate, puis un passage de 6 semaines à Numient. Ensuite, les patients étaient randomisés, dans un essai en double aveugle d'une durée de 13 semaines pour un traitement par lévodopa/carbidopa à libération immédiate optimisée ou par Numient. L'étude a inclus un total de 471 patients qui avaient été maintenus sous un régime stable d'au moins 400 mg par jour de lévodopa avant de commencer l'essai. La posologie de médicaments antiparkinsoniens concomitants était maintenue stable. Pendant l'essai, les patients n'étaient pas autorisés à recevoir de la lévodopa/carbidopa ou des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) supplémentaires. Un total de 393 patients (moyenne d'âge 63,2 ans, 65 % de patients de sexe masculin) ont été randomisés.

ASCEND-PD

L'essai ASCEND-PD était une étude croisée de 2 traitements, sur 2 périodes, randomisée, en double aveugle, dans laquelle 110 patients sous régime stable de lévodopa/carbidopa/entacapone (LCE) contenant au moins 400 mg par jour de lévodopa étaient inclus. La fréquence minimum d'administration était de quatre fois par jour pendant au moins 4 semaines au début de l'essai. Les médicaments antiparkinsoniens concomitants étaient maintenus stables pendant l'étude. Le traitement par LCE est passé au Numient au cours d'une période de 6 semaines. Après ce changement de posologie, 91 patients de l'étude (moyenne d'âge : 64,1 ans ; 75 % patients de sexe masculin) ont été randomisés pour recevoir Numient suivi de LCE préalable à l'étude ou vice versa. Toutes les données relatives à l'efficacité sont basées sur 84 patients qui ont terminé l'étude, à l'exception des données concernant les journaux des patients qui sont basées sur 83. Chaque période d'étude en double aveugle

a duré 2 semaines. Entre ces périodes, tous les patients ont reçu un traitement de Numient en ouvert pendant une semaine.

Les médicaments concomitants les plus fréquemment enregistrés pour la maladie de Parkinson chez les patients randomisés étaient les agonistes de la dopamine (64 %) et les inhibiteurs de la MAO (37 %).

Résultats

Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 5.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 5 : principaux résultats des études dans la maladie de Parkinson à un stade avancé

Étude	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (croisée)	
Nombre de patients				
N entrés	471		110	
N en conversion	450		110	
N randomisés	393		91	
N terminés	368		84	
Caractéristiques des patients randomisés				
Âge [ans (ET)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Durée MP [ans (ET)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Résultats				
Groupes de l'étude	Numient	L-dopa† LI	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dose (mg), moyenne (plage)	1 330 (570 ; 5 390)	800 (400 ; 2 000)	1 495 (735 ; 4 900)	600 (400 ; 1 600)
Pourcentage d'inactivité du traitement*				
Référence, moyenne	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Critère d'évaluation, moyenne	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Différence (95 % IC)	-5,8 % (-8,8 ; -2,7)		-8,6 % (-12,4 ; -4,7)	
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001	
Temps d'inactivité du traitement (heures)*				
Référence, moyenne	6,1	5,9	5,9	
Changement du critère d'évaluation	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Différence (95 % IC)	-1,0 (-1,5 ; -0,5)		-1,4 (-2,1 ; -0,8)	
Valeur p	< 0,0001		< 0,0001	
Temps d'activité du traitement sans dyskinésies gênantes (heures)*				
Référence, moyenne	10,0	10,1	9,8	
Changement du critère d'évaluation	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Différence (95 % IC)	1,0 (0,5 ; 1,5)		1,4 (0,7 ; 2,0)	
Valeur p	< 0,0002		< 0,0001	
Score UPDRS_{II-III}				
Référence, moyenne	32,3	32,4	32,0	
Changement du critère d'évaluation	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Différence (95 % IC)	-4,0 (-5,9 ; -2,0)		-2,6 (-4,8 ; -0,4)	
Valeur p	< 0,0001		0,0233	
Analyses des patients répondants				
≥ 1 heure d'amélioration lors du temps d'inactivité (95 % IC)	63,2 % (56,5 ; 69,9)	45,3 % (38,3 ; 52,4)	64,0 % (54,1 ; 74,0)	50,0 % (39,6 ; 60,5)
Valeur p	< 0,0001		0,0094	
Bonne amélioration de IGC-C (95 % IC)	40,0 % (33,2 ; 46,8)	13,7 % (8,8 ; 18,6)	N/A	N/A
Valeur p	< 0,0001		N/A	

Abréviations : IGC-C : impression globale clinique de changement à partir de la référence ; IC : intervalle de confiance ; LI : libération immédiate ; LCE : lévodopa/carbidopa/entacapone ; L-dopa† : lévodopa/carbidopa ; MC : moindres carrés ; MP : maladie de Parkinson ; ET : écart type ; N/A : non applicable.

*Dans l'étude ADVANCE-PD, un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) pour fin d'étude a été utilisé avec le traitement et les centres comme effets principaux et le paramètre d'interaction pour le traitement par le centre et la référence comme covariante.

Les données dans l'étude ASCEND-PD ont été analysées à l'aide d'une analyse standard de variance en modèle mixte. Le traitement, la séquence et la période ont été inclus comme effets fixes, les facteurs intra et inter-patients ont été inclus comme effets aléatoires. Il n'y avait aucune preuve de période, de séquence/d'effets de report dans l'étude ASCEND-PD (toutes les valeurs p > 0,10).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Numient dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

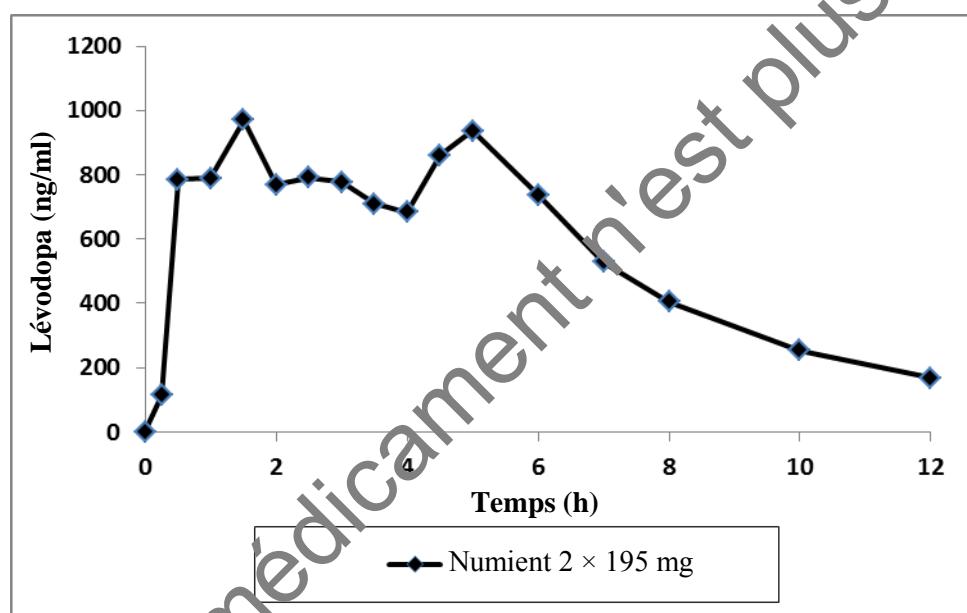
5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Lévodopa

La pharmacocinétique de Numient a été évaluée après l'administration de doses uniques à des volontaires sains et après l'administration de doses uniques ou multiples à des patients atteints de la maladie de Parkinson. La pharmacocinétique de la dose unique chez des adultes sains après l'administration par voie orale de 2 gélules de Numient à 195 mg de lévodopa/48,75 mg de carbidopa est présentée dans la Figure 1.

Figure 1 : profil du rapport entre concentration et temps moyens des concentrations plasmatiques de lévodopa chez 22 adultes après l'administration d'une dose unique par voie orale de 2 gélules de Numient à 195 mg de lévodopa/48,75 mg de carbidopa



La biodisponibilité de la lévodopa contenue dans Numient chez les patients était de 70 % environ par rapport à la lévodopa/carbidopa à libération immédiate. À des doses comparables, Numient atteint une concentration maximale (C_{max}) de la lévodopa qui correspond à 30 % de celui de la lévodopa/carbidopa à libération immédiate. Après un pic initial après environ une heure, les concentrations plasmatiques se maintiennent pendant 4 à 5 heures environ avant de diminuer. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints après 4,5 heures environ. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la pharmacocinétique de doses multiples était comparable à la pharmacocinétique d'une dose unique, c'est-à-dire qu'il y avait une accumulation minime de la lévodopa contenue dans le médicament lévodopa/carbidopa à libération modifiée.

Suite à de multiples administrations chez les patients, la lévodopa/carbidopa à libération modifiée a réduit les fluctuations dans les concentrations plasmatiques de la lévodopa, avec un indice de fluctuation de 1,5 entre la concentration maximale et la concentration résiduelle avec une accumulation minime de la lévodopa.

Carbidopa

Après l'administration par voie orale du médicament lévodopa/carbidopa à libération modifiée, la concentration maximale a eu lieu après 3,5 heures environ. La biodisponibilité de la carbidopa contenue dans ce médicament comparée à celle des comprimés de lévodopa et carbidopa à libération immédiate était de 50 % environ.

Effet de la nourriture

Chez des adultes en bonne santé, l'administration par voie orale du médicament lévodopa/carbidopa à libération modifiée après un repas riche en lipides et hypercalorique a réduit la C_{max} de lévodopa de 21 %. L'étendue de l'absorption de lévodopa (ASC_{inf}) était similaire (augmentation de 13 %) à celle observée à jeun. L'administration lors d'un repas riche en lipides et hypercalorique retarde l'absorption de la lévodopa jusqu'à 2 heures.

Après l'administration du contenu de gélules à libération modifiée saupoudré sur une petite quantité d'aliments mous, comme de la compote de pommes, le taux et l'étendue de l'absorption de la lévodopa étaient similaires à ceux observés à jeun.

La lévodopa est en concurrence avec certains acides aminés pour le transport et, par conséquent, les repas riches en protéines peuvent altérer l'absorption de la lévodopa.

Distribution

Lévodopa

La lévodopa se lie aux protéines uniquement dans une faible mesure (10 à 30 %). La lévodopa franchit la barrière hémato-encéphalique grâce à des transporteurs actifs pour de larges acides aminés neutres.

Carbidopa

La carbidopa se lie à environ 36 % aux protéines plasmatiques. La carbidopa ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique à des doses cliniquement pertinentes.

Biotransformation

Lévodopa

La lévodopa est largement métabolisée en divers métabolites. Les deux voies métaboliques principales sont la décarboxylation par dopa décarboxylase (DDC) et l'O-méthylation par catéchol-O-méthyltransférase (COMT). La lévodopa inchangée représente moins de 10 % de l'excrétion urinaire totale. La demi-vie de la lévodopa lors de la phase terminale d'élimination, la fraction active de l'activité antiparkinsonienne, est de 2 heures environ en présence de la carbidopa.

Carbidopa

La carbidopa est métabolisée en deux métabolites principaux : α -méthyle-3-méthoxy-4-acide hydroxyphénylpropionique et α -méthyle-3, 4-dihydroxy-acide phénylpropionique. Ces deux métabolites sont éliminés principalement sous une forme inchangée ou sous forme de glucuronide dans l'urine. La carbidopa inchangée représente moins de 30 % de l'excrétion urinaire totale. La demi-vie de la carbidopa lors de la phase terminale d'élimination est de 2 heures environ.

Linéarité de la dose

Numient montre une pharmacocinétique proportionnelle à la dose pour la carbidopa et la lévodopa par rapport à la gamme de concentrations de la dose de lévodopa de 95 mg à 245 mg.

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale de la lévodopa intacte représente seulement 10 % environ de la clairance. Ainsi, une altération de la fonction rénale peut avoir un léger effet sur l'exposition à la lévodopa. La

lévodopa/carbidopa à libération modifiée doit être administrée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir section 4.2).

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas d'étude sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa chez les patients insuffisants hépatiques (voir section 4.2). La lévodopa/carbidopa à libération modifiée doit être administrée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune étude sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa administrées sous la forme de Numient chez les enfants.

Patients âgés

Dans les études de pharmacocinétique menées chez des patients suite à une dose unique de Numient, l'exposition systémique à la lévodopa augmentait généralement avec l'augmentation de l'âge, avec des valeurs de l'ASC supérieures en moyenne de 15 % environ chez les personnes âgées (≥ 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes (< 65 ans).

Sexe

Lévodopa

Après l'administration d'une dose unique de Numient chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, l'ASC plasmatique et la C_{max} de la lévodopa étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes (en moyenne, de 37 % pour l'ASC et de 35 % pour la C_{max}). Ces différences s'expliquent principalement par le poids corporel inférieur des femmes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, genotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Études de toxicité sur la reproduction

La lévodopa et les associations de carbidopa et de lévodopa ont causé des malformations viscérales et squelettiques chez les lapins.

Aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs des mâles et femelles dans les études de toxicologie en administration répétée chez les souris, les rats ou les singes avec la lévodopa seule ou en association avec la carbidopa. Cependant, la lévodopa a montré qu'elle affectait modérément le comportement d'accouplement des rats mâles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu d'une gélule

Cellulose, microcristalline

Mannitol

Acide tartrique

Éthylcellulose

Hypromellose
Glycolate d'amidon sodique
Laurylsulfate de sodium
Povidone
Talc
Acide méthacrylique – copolymères de méthacrylate méthyle (1/1)
Acide méthacrylique – copolymères de méthacrylate de méthyle (1/2)
Citrate de triéthyle
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Carmin d'indigo (E132), lac
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

Encre

Encre bleue SB-6018
Shellac (E904)
Propylène glycol
Carmin d'indigo (E132), lac

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

90 jours après première ouverture

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc opaque, en polyéthylène de haute densité (HDPE), équipé d'un bouchon à vis en polypropylène. Un sachet déshydratant est inclus dans le flacon.

Un flacon contenant 25, 100 ou 240 gélules à libération modifiée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Numient 95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée

EU/1/15/1044/001 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/002 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/003 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée

EU/1/15/1044/004 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/005 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/006 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée

EU/1/15/1044/007 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/008 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/009 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée

EU/1/15/1044/010 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/011 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/012 (240 gélules à libération modifiée)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR. De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE/CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Numient 95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée
Numient 145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée
Numient 195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée
Numient 245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée
lévodopa/carbidopa

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 95 mg de lévodopa et 23,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
Chaque gélule contient 145 mg de lévodopa et 36,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée)
Chaque gélule contient 195 mg de lévodopa et 48,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée)
Chaque gélule contient 245 mg de lévodopa et 61,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

25 gélules à libération modifiée
100 gélules à libération modifiée
240 gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

À avaler en entier, ne pas mâcher.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après ouverture du flacon, utilisez-le dans les 90 jours.

Ouvert :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Numient 95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/001 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/002 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/003 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/004 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/005 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/006 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/007 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/008 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/009 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/010 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/011 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/012 (240 gélules à libération modifiée)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

FLACON/HDPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Numient 95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée
Numient 145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée
Numient 195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée
Numient 245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée
lévodopa/carbidopa

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 95 mg de lévodopa et 23,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée)
Chaque gélule contient 145 mg de lévodopa et 36,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée)
Chaque gélule contient 195 mg de lévodopa et 48,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée)
Chaque gélule contient 245 mg de lévodopa et 61,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

25 gélules à libération modifiée
100 gélules à libération modifiée
240 gélules à libération modifiée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

À avaler en entier, ne pas mâcher.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

Après ouverture du flacon, utilisez-le dans les 90 jours.

Ouvert :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo Amneal Pharma

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Numient 95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/001 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/002 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/003 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/004 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/005 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/006 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/007 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/008 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/009 (240 gélules à libération modifiée)

Numient 245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée
EU/1/15/1044/0010 (25 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/0011 (100 gélules à libération modifiée)
EU/1/15/1044/0012 (240 gélules à libération modifiée)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Numient 95 mg/23,75 mg, gélules à libération modifiée

Numient 145 mg/36,25 mg, gélules à libération modifiée

Numient 195 mg/48,75 mg, gélules à libération modifiée

Numient 245 mg/61,25 mg, gélules à libération modifiée
Lévodopa/carbidopa

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir section 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Numient et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Numient
3. Comment prendre Numient
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Numient
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Numient et dans quel cas est-il utilisé

Numient contient deux médicaments différents appelés « lévodopa » et « carbidopa » dans une gélule.

- la lévodopa se transforme en une substance appelée « dopamine » dans votre cerveau. La dopamine permet d'améliorer les symptômes de votre maladie de Parkinson.
- la carbidopa appartient à un groupe de médicaments appelé « inhibiteurs de l'acide aminé aromatique décarboxylase ». Elle aide la lévodopa à agir plus efficacement en ralentissant la vitesse à laquelle la lévodopa est décomposée dans votre corps.

Numient est utilisé pour améliorer les symptômes de la maladie de Parkinson chez les adultes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Numient

Ne prenez jamais Numient :

- si vous êtes allergique à la lévodopa ou la carbidopa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous présentez un glaucome à angle étroit (une affection oculaire) ;
- si vous présentez un phéochromocytome (une tumeur rare des glandes surrénales) ;
- si vous prenez certains médicaments pour traiter la dépression [inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) non sélectifs]. Vous devez arrêter d'utiliser ces médicaments au moins 2 semaines avant de commencer à prendre Numient (voir également la section « Autres médicaments et Numient ») ;
- si vous avez déjà présenté un syndrome malin des neuroleptiques (SMN - une réaction rare et sévère aux médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux sévères) ;
- si vous avez déjà présenté une rhabdomyolyse non traumatique (un trouble musculaire rare).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Numient si vous présentez, avez déjà présenté ou développé :

- un endormissement d'apparition brutale ou la sensation occasionnelle d'avoir très envie de dormir ;
- toute forme de trouble mental sévère, comme une psychose ;
- une dépression, des pensées suicidaires ou remarquez tout changement inhabituel dans votre comportement ;
- des tremblements, une agitation, une confusion, une fièvre, un pouls rapide ou des fluctuations importantes de pression artérielle ou remarquez que vos muscles deviennent très rigides ou tressautent violemment. Si vous présentez l'un de ces symptômes, **contactez immédiatement votre médecin** ;
- une affection oculaire appelée « glaucome à angle étroit chronique », car il est peut-être nécessaire d'ajuster votre dose et de surveiller la pression dans vos yeux ;
- un mélanome ou une lésion cutanée suspecte ;
- une crise cardiaque, des problèmes de rythme cardiaque, des troubles de la circulation sanguine ou des troubles respiratoires ;
- des troubles rénaux ou hépatiques ;
- un ulcère dans vos intestins (appelé « ulcère duodénal » ou « ulcère péritonique ») ;
- une maladie endocrinienne (trouble hormonal) ;
- de l'asthme bronchique ;
- un ou des comportements obsessionnels ;
- des convulsions ;
- une pression artérielle basse ou une sensation d'étourdissement lorsque vous vous levez ;
- une apparition ou une augmentation des mouvements anormaux (dyskinésies).

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des conditions ci-dessus s'applique à votre cas, discutez avec votre médecin ou pharmacien avant de prendre Numient.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin que vous utilisez Numient.

Troubles du contrôle des impulsions

Informez votre médecin si vous ou votre famille/votre soignant remarquez l'apparition des désirs ou des envies de vous comporter de manière inhabituelle pour vous ou si vous ne pouvez pas résister à l'envie, à la pulsion ou à la tentation d'effectuer des activités qui pourraient s'avérer dangereuses pour vous ou d'autres personnes. Ces comportements sont appelés « troubles du contrôle des impulsions » et peuvent inclure l'addiction aux jeux d'argent, la consommation excessive de nourriture ou les dépenses excessives, une augmentation anormale du désir sexuel ou une préoccupation avec des pensées ou des besoins sexuels plus importantes.. Votre médecin devra peut-être ajuster vos traitements.

Examens

Il est possible que vous ayez à effectuer des examens pour tester la fonction de votre cœur, de votre foie, de vos reins et de vos cellules sanguines pendant le traitement à long terme par des médicaments contenant de la lévodopa/carbidopa. Si vous avez besoin d'effectuer des analyses de sang ou d'urine, informez le médecin ou l'infirmière que vous prenez Numient. Cela est nécessaire, car le médicament peut modifier les résultats de certaines analyses.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Numient n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans. La sécurité d'emploi et l'efficacité de Numient chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Autres médicaments et Numient

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. C'est nécessaire, car certains autres médicaments peuvent modifier l'action de Numient.

Ne prenez pas Numient si vous avez pris un médicament appelé « inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) non sélectif » pour le traitement de la dépression au cours des 14 derniers jours. Ces médicaments sont l'isocarboxazide et la phénelzine. Si cela vous concerne, ne prenez pas Numient et consultez votre médecin ou pharmacien.

Plus particulièrement, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Autres médicaments antiparkinsoniens, comme les « anticholinergiques » (p. ex. « orphéadrine » et « trihexyphenidyl »), « inhibiteurs sélectifs de la MAO-B » (p. ex. « sélégiline » et « rasagiline ») et un « inhibiteur de la COMT » (p. ex. « entacapone »)
- Sulfate ferreux (utilisé pour traiter l'anémie due à des taux faibles de fer dans le sang). Il est possible que votre corps ait plus de mal à utiliser le fer si vous prenez de la lévodopa/carbipoda. Par conséquent, ne prenez pas Numient et des compléments en fer ou des compléments multivitaminés contenant du fer en même temps. Après avoir pris l'un des deux, attendez au moins 2 à 3 heures avant de prendre l'autre
- Phénothiazines, comme la chlorpromazine, la promazine et la prochloropérazine (utilisées pour traiter des maladies mentales)
- Benzodiazépines, comme l'alprazolam, le diazepam et le lorazépam, utilisées pour traiter l'anxiété
- Antidépresseurs tricycliques (ATC, utilisés pour traiter la dépression)
- Papavérine (utilisée pour améliorer la circulation sanguine dans l'organisme)
- Traitements de la pression artérielle élevée (hypertension)
- Phénytoïne, utilisée pour traiter les crises d'épilepsie (convulsions)
- Isoniazide, utilisée pour traiter la tuberculose
- Antagonistes dopaminergiques utilisés pour traiter les troubles mentaux, les nausées et les vomissements

Numient pris avec des aliments et une boisson

Un repas riche en graisses et hypercalorique retarde l'absorption de la lévodopa de deux heures. Si votre régime alimentaire contient trop de protéines (viande, œufs, lait, fromage), il est possible que Numient n'agisse pas aussi bien qu'il le devrait. Évitez de prendre vos gélules en même temps que vous consommez un repas riche en graisses ou protéines.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Numient.

Numient n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception. Toutefois, votre médecin peut décider de vous prescrire Numient si les bénéfices attendus du traitement l'emportent sur les risques éventuels pour l'enfant à naître.

Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Numient.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Numient peut provoquer une somnolence (une envie excessive de dormir) et un endormissement d'apparition brutale. Vous devez donc vous abstenir de conduire des véhicules ou de effectuer des activités pendant lesquelles une altération de la vigilance pourrait vous exposer ou exposer d'autres personnes à un risque de graves blessures ou de décès (p. ex. utilisation de machines) jusqu'à disparition de ces épisodes récurrents et de la somnolence.

3. Comment prendre Numient

- Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute
- Votre médecin vous indiquera exactement le nombre de gélules de Numient à prendre par jour
- Si vous n'avez jamais pris de lévodopa auparavant, la dose initiale habituelle de Numient est une gélule de 95 mg trois fois par jour pendant trois jours. Selon votre réponse au traitement, votre médecin peut ensuite augmenter votre dose à partir du quatrième jour
- Si avez déjà pris de la lévodopa auparavant, votre médecin déterminera le régime posologique initial approprié en fonction de votre dose actuelle de lévodopa
- Numient doit être pris toutes les 6 heures environ, pas plus de 5 fois par jour
- Prenez ce médicament par voie orale avec un verre d'eau. **Vous devez avaler votre gélule en entier.** Ne cassez **pas**, n'écrasez pas et ne mâchez pas les gélules
- Si vous avez des difficultés à avaler la gélule, ce médicament peut également être administré en ouvrant précautionneusement la gélule et en saupoudrant la totalité du contenu sur une petite quantité (p. ex. 2 cuillères à soupe) d'aliment mou, comme de la compote de pomme, du yaourt ou du pouding. Ne faites pas chauffer le mélange de médicament et de nourriture et ne saupoudrez pas le contenu de la gélule sur des aliments chauds. Avalez immédiatement et entièrement le mélange de médicament et de nourriture sans mâcher et ne le conservez pas pour une utilisation ultérieure
- Prenez les gélules à intervalles réguliers conformément aux instructions de votre médecin
- Ne changez pas l'heure à laquelle vous prenez vos gélules ou tout autre médicament contre la maladie de Parkinson sans consulter d'abord votre médecin. Vous ne devez pas prendre les gélules de Numient à des intervalles inférieurs à 4 heures
- Numient peut être pris avec ou sans nourriture. Évitez de prendre vos gélules avec un repas riche en graisses ou protéines, car cela augmenterait le temps nécessaire au médicament pour agir.
- Discutez avec votre médecin ou pharmacien si vous pensez que l'effet de Numient est trop fort ou trop faible, ou si vous ressentez d'éventuels effets secondaires
- Selon votre réponse au traitement, votre médecin pourra alors augmenter ou réduire votre dose et ajuster la fréquence des administrations

Si vous avez pris plus de Numient que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Numient que vous n'auriez dû (ou si quelqu'un a accidentellement ingéré Numient), contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien. En cas de surdosage, vous pourriez vous sentir confus ou agité, et votre rythme cardiaque peut être plus lent ou plus rapide que d'habitude.

Si vous avez oublié de prendre une dose de Numient

Prenez-la dès que vous vous en rappelez sauf si l'heure de la dose suivante est proche. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez les doses restantes à l'heure correcte.

Si vous arrêtez de prendre Numient

Si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre et ne modifiez pas votre dose de Numient sans en parler au préalable avec votre médecin.

N'arrêtez pas de prendre Numient subitement

Cela peut provoquer des problèmes musculaires, de la fièvre et des modifications de l'état mental.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement avec Numient, **contactez immédiatement votre médecin :**

- Saignement dans l'estomac ou les intestins pouvant être identifiés par la présence de sang dans les selles ou de selles plus foncées
- Réaction allergique, dont les signes peuvent comprendre une urticaire (éruption cutanée), des démangeaisons, une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Cela peut entraîner des difficultés à respirer ou à avaler.
- Vos muscles peuvent devenir très rigides ou tressailler violemment, vous pouvez présenter des tremblements, une agitation, une confusion, une fièvre, un pouls rapide ou des fluctuations importantes de pression artérielle. Il peut s'agir de symptômes d'un syndrome malin des neuroleptiques (SNM, une réaction sévère rare à des médicaments utilisés pour traiter les affections du système nerveux central) ou d'une rhabdomyolyse (un trouble musculaire sévère rare).

Quels sont autres les effets indésirables éventuels :

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- Se sentir barbouillé (nausée)

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Perte de poids
- Voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles, dépression, anxiété, somnolence (envie de dormir excessive), difficulté à s'endormir et/ou à rester endormi, rêves anormaux, confusion, altération de la mémoire et de l'aptitude à réfléchir.
- Mouvements de rotation et répétitifs ou position anormale causés par une contraction involontaire des muscles (dystonie), mouvements involontaires anormaux (dyskinésies), phénomène d'activité (« ON ») et d'inactivité (« OFF ») du traitement (la période pendant laquelle votre médicament agit et lorsqu'il n'agit plus pour contrôler vos symptômes), aggravation de la maladie de Parkinson, démarche anormale, étourdissements, somnolence excessive, sensations de piqûres ou de picotements dans les bras et/ou les jambes, tremblements, maux de tête
- Rythme cardiaque irrégulier
- Pression artérielle élevée, pression artérielle anormalement basse lorsque vous vous levez
- Essoufflement
- Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, vomissements
- Bouffées vasomotrices, transpiration excessive, éruption cutanée
- Spasmes musculaires
- Chutes

- Gonflement des bras et/ou des jambes
- Douleur thoracique non due à une maladie cardiaque
- Perte de force, fatigue

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Mélanome (un type de cancer de la peau)
- Anémie (diminution du nombre des globules rouges)
- Diminution de l'appétit, prise de poids
- Épisode psychotique, agitation
- Trouble du contrôle des impulsions (voir ci-dessous)
- Endormissement brutal, syndrome des jambes sans repos (sensations désagréables dans les jambes qui s'accompagne d'une envie de les bouger), difficultés à ouvrir la bouche, convulsions
- Vision double, pupilles dilatées, vision trouble
- Battement cardiaque rapide
- Perte de connaissance, caillot sanguin ou inflammation d'un vaisseau sanguin
- Saignement dans l'estomac ou les intestins, ulcère peptique, difficultés à avaler, indigestions, goût inhabituel dans la bouche, sensation de brûlure de la langue, gaz ou perte excessifs (flatulences)
- Réaction allergique, dont les signes peuvent comprendre une urticaire (éruption cutanée), des démangeaisons, une éruption cutanée, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des difficultés à respirer ou à avaler
- Impossibilité d'uriner
- Sensation générale de mal-être (malaise)
- Augmentation du taux de sucre, de l'acide urique et/ou des enzymes du foie dans le sang
- Altération des examens de la fonction rénale et/ou sang dans les urines

Vous pouvez également ressentir les effets secondaires suivants :

- Impossibilité à résister à l'impulsion de réaliser une action qui pourrait être dangereuse, dont :
 - Forte impulsion de jouer à des jeux d'argent en dépit de graves conséquences personnelles ou familiales
 - Intérêt sexuel altéré ou accru et comportement inquiétant pour vous ou pour d'autres personnes, comme un désir sexuel accru
 - Achats ou dépenses excessifs incontrôlables
 - Alimentation excessive (consommation de grandes quantités de nourriture sur une courte période) ou alimentation compulsive (consommation de plus de nourriture que d'habitude et plus qu'il est nécessaire pour apaiser votre faim)

Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements. Il envisagera des façons de prendre en charge ou de réduire les symptômes.

Les effets secondaires ci-dessous ont également été rapportés mais le risque qu'ils se produisent est inconnu :

- Diminution du nombre des cellules sanguines (globules blancs, plaquettes)
- Consommation abusive de certains médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson
- Tentative de suicide, sensation de désorientation, augmentation du désir sexuel
- Mouvements oculaires anormaux prolongés et sévères, syndrome de Horner (paupière qui tombe, petite pupille et diminution de la transpiration d'un côté du visage), tressautement de la paupière
- Trouble de la respiration
- Salive excessive ou de couleur foncée, bruxisme, hoquet
- Chute des cheveux, éruption cutanée (dont une éruption cutanée sévère appelée « purpura de Henoch-Schönlein »), transpiration de couleur foncée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également signaler les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à l'[Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Numient

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le médicament dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Après l'ouverture du flacon, utilisez-le dans les 90 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Numient

- Les substances actives de Numient sont la lévodopa et la carbidopa
 - Chaque gélule à libération modifiée de 95 mg/23,75 mg contient 95 mg de lévodopa et 23,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
 - Chaque gélule à libération modifiée de 145 mg/36,25 mg contient 145 mg de lévodopa et 36,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
 - Chaque gélule à libération modifiée de 195 mg/48,75 mg contient 195 mg de lévodopa et 48,75 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
 - Chaque gélule à libération modifiée de 245 mg/61,25 mg contient 245 mg de lévodopa et 61,25 mg de carbidopa (sous forme monohydratée).
- Les autres composants sont : cellulose, microcristalline, mannitol, acide tartrique, éthylcellulose, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, talc, acide méthacrylique – copolymères de méthacrylate de méthyle (1/1), acide méthacrylique – copolymères de méthacrylate de méthyle (1/2), citrate de triéthyle, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium
- Les ingrédients de l'enveloppe de la gélule sont : carmin d'indigo (E132) lac, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171) et gélatine.
- Les ingrédients de l'encre sont : encre bleue SB-6018, shellac (E904), propylène glycol et carmin d'indigo (E132) lac

Qu'est-ce que Numient et contenu de l'emballage extérieur

Numient est une gélule à libération modifiée.

95 mg/23,75 mg , gélule à libération modifiée

Corps blanc et coiffe bleue de 18 × 6 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 95 » imprimées à l'encre bleue.

145 mg/36,25 mg , gélule à libération modifiée

Corps bleu clair et coiffe bleue de 19 × 7 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 145 » imprimées à l'encre bleue.

195 mg/48,75 mg , gélule à libération modifiée

Corps jaune et coiffe bleue de 24 × 8 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 195 » imprimées à l'encre bleue.

245 mg/61,25 mg , gélule à libération modifiée

Corps bleu et coiffe bleue de 23 × 9 mm, portant les inscriptions « IPX066 » et « 245 » imprimées à l'encre bleue.

Les gélules de Numient sont fournies dans des flacons en plastique comportant un sachet déshydratant et un bouchon en plastique ; disponibles en flacons de 25, 100 ou 240 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.