

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Numient 95 mg/23,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 145 mg/36,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 195 mg/48,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 245 mg/61,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 95 mg/23,75 mg
Svaka kapsula sadrži 95 mg levodope i 23,75 mg karbidope (u obliku hidrata)

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 145 mg/36,25 mg
Svaka kapsula sadrži 145 mg levodope i 36,25 mg karbidope (u obliku hidrata)

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 195 mg/48,75 mg
Svaka kapsula sadrži 195 mg levodope i 48,75 mg karbidope (u obliku hidrata)

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 245 mg/61,25 mg
Svaka kapsula sadrži 245 mg levodope i 61,25 mg karbidope (u obliku hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 95 mg/23,75 mg
Bijelo tijelo i plava kapa od 18 × 6 mm s otisnutim „IPX066“ i „95“ plavom tintom.

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 145 mg/36,25 mg
Svijetlo plavo tijelo i plava kapa od 19 × 7 mm s otisnutim „IPX066“ i „145“ plavom tintom.

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 195 mg/48,75 mg
Žuto tijelo i plava kapa od 24 × 8 mm s otisnutim „IPX066“ i „195“ plavom tintom.

Tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem od 245 mg/61,25 mg
Plavo tijelo i plava kapa od 23 × 9 mm s otisnutim „IPX066“ i „245“ plavom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje odraslih bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se doziranje Numienta kroz usta, otprilike svakih 6 sati. Ne preporučuje se doziranje ovog lijeka više od 5 puta na dan.

Svaka jačina kapsule može se primjenjivati sama ili, prema potrebi, u kombinaciji s kapsulama drugih jačina. Primjena ovog lijeka s drugim lijekovima koji sadrže levodopu nije ispitivana.

Pri uvođenju liječenja potrebno je pratiti preporuke za dozu i prilagoditi ju u skladu s kliničkim odgovorom.

Početna doza i titracija u bolesnika koji nisu liječeni levodopom

Početna doza je jedna kapsula koja sadrži 95 mg levodope i 23,75 mg karbidope tri puta dnevno (TID) u prva tri dana; može se povećati na dozu od jedne tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem koja sadrži 145 mg levodope i 36,25 mg karbidope tri puta dnevno od 4. dana liječenja.

Daljnja povećanja treba individualizirati na temelju kliničkog odgovora. Dnevna doza mora se odrediti pažljivom titracijom. Bolesnike treba održavati na najnižoj potrebnoj dozi kako bi se postigla kontrola simptoma i umanjile nuspojave kao što su diskinezija i mučnina.

Iskustvo s ukupnom dnevnom dozom višom od 1170 mg levodope primijenjenom u bolesnika koji nisu liječeni levodopom je ograničeno.

Prelazak bolesnika s drugih lijekova s trenutnim oslobađanjem koji sadrže levodopu/ inhibitor dopa-dekarboksilaze (DDC) (karbidopa ili benzerazid) na Numient

Zbog farmakokinetičkih svojstava Numienta, doze i učestalost doziranja Numienta nisu izravno međusobno zamjenjivi s drugim lijekovima s trenutnim oslobađanjem koji sadrže levodopu/DDC inhibitor (vidjeti dio 5.2).

Kada bolesnici u početku prelaze s lijekova s trenutnim oslobađanjem koji sadrže levodopu/DDC inhibitor na Numient, za početno doziranje preporučena su smjernice za pretvaranje doze navedene u Tablici 1.

Tablica 1: Smjernice za početni prelazak s lijeka s trenutnim oslobađanjem (IR, engl. immediate release) koji sadrži levodopu/DDC inhibitor na Numient u oboljelih od Parkinsonove bolesti.

Ukupna dnevna doza levodope u lijeku s trenutnim oslobađanjem koji sadrži levodopu/inhibitor DDC (mg)	Početna ukupna dnevna doza Numienta (levodopa u mg)	Preporučena početna doza Numienta
400 do 549	855	3 tvrde kapsule od 95 mg/23,75 mg TID
550 do 749	1140	4 tvrde kapsule od 95 mg/23,75 mg TID
750 do 949	1305	3 tvrde kapsule od 145 mg/36,25 mg TID
950 do 1249	1755	3 tvrde kapsule 195 mg/48,75 mg TID
≥ 1250	2340	4 tvrde kapsule 195 mg/48,75 mg TID ili
	2205	3 tvrde kapsule × 245 mg/61,25 mg TID

Kada bolesnici u početku prelaze s lijeka s trenutnim oslobađanjem koji sadrži levodopu/DDC inhibitor i inhibitore katehol-O-metil transferaze (COMT) (kao što je entakapon) na Numient, za početno doziranje preporučene su smjernice za pretvaranje doze navedene u Tablici 2.

Tablica 2: Smjernice za početni prelazak s lijekova s trenutnim oslobađanjem koji sadrže levodopu/DDC inhibitor i inhibitore katehol-O-metil transferaze (COMT) (kao što je entakapon) na Numient u oboljelih od Parkinsonove bolesti

Ukupna dnevna doza levodope (mg) u lijeku s trenutnim oslobađanjem koji sadrži levodopu/DDC inhibitor /entakapon	Početna ukupna dnevna doza Numienta (levodopa u mg)	Preporučena početna doza Numienta
400 do 549	1140	4 tvrde kapsule 95 mg/23,75 mg TID
550 do 749	1470	2 tvrde kapsule 245 mg/61,25 mg TID
750 do 949	1755	3 tvrde kapsule 195 mg/48,75 mg TID
950 do 1249	2205	3 tvrde kapsule 245 mg/61,25 mg TID
≥ 1250	2940	4 tvrde kapsule 245 mg/61,25 mg TID

Kada bolesnici prelaze s lijekova koji sadrže levodopu/DDC inhibitor na Numient, potrebno je prilagoditi dozu kako bi se održala dovoljna kontrola simptoma. Ako nije opažena dovoljna kontrola simptoma, učestalost doziranja može se promijeniti s tri puta dnevno na najviše pet puta dnevno. U ispitivanjima bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, postoje ograničeni podaci o primjeni doza iznad 2450 mg levodope i 612,5 mg karbidope u obliku Numienta.

Konačna ukupna dnevna doza levodope iz Numienta je otprilike dvostruko veća od konačne ukupne dnevne doze levodope iz tableta s trenutnim oslobađanjem, dok je konačna ukupna dnevna doza levodope iz Numienta otprilike tri puta veća od konačne ukupne dnevne doze levodope iz kombinacije levodope/DDC inhibitora/entakapona.

Bolesnici koji izričito prelaze s drugih lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže levodopu/DDC inhibitor na Numient

Za bolesnike koji se trenutno liječe drugim lijekovima s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže levodopu/DDC inhibitor, dostupne su ograničene informacije koje se odnose na prelazak na Numient. Početnu ukupnu dnevnu dozu Numienta opisanu u gore navedenoj Tablici 1 može biti potrebno smanjiti za otprilike 30 % za bolesnike koji izričito prelaze s lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže levodopu/DDC inhibitor na Numient.

Održavanje

Budući da je Parkinsonova bolest progresivna, preporučuju se periodične kliničke procjene. Terapiju se mora individualizirati i prilagoditi svakom bolesniku u skladu sa željenim terapijskim odgovorom.

Dodavanje drugih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti

Levodopa/karbidopa s prilagođenim oslobađanjem se smije primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za liječenje Parkinsonove bolesti. Međutim, može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.5).

Prekid terapije

Sporadični slučajevi kompleksa simptoma nalik neuroleptičkom malignom sindromu (NMS) povezuju se sa smanjenjem doze i povlačenjem lijekova koji sadrže levodopu/karbidopu. Bolesnike se mora pažljivo motriti ako je potrebno naglo smanjenje ili prekid uzimanja kapsule lijeka s prilagođenim oslobađanjem koja sadrži levodopu/karbidopu, posebno ako bolesnik prima antipsihotike (vidjeti dio 4.4).

Ako je potrebna opća anestezija, uzimanje kapsule lijeka s prilagođenim oslobađanjem koja sadrži levodopu/karbidopu može se nastaviti sve dok je bolesniku dozvoljeno uzimati lijekove kroz usta. Ako je terapija prekinuta privremeno, uobičajena doza se mora primijeniti čim je bolesnik sposoban uzimati lijekove kroz usta.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka levodopa/karbidopa s prilagođenim oslobađanjem u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Utjecaj bubrežne funkcije na klirens levodope/karbidope ograničen je (vidjeti dio 5.2). Numient nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega. U bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom bubrega preporučuje se primjena ovog lijeka uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Numient nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre preporučuje se primjena ovog lijeka uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost Numienta u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Numient se mora primijeniti s čašom vode i može se uzimati sa ili bez hrane. Visokokalorični obrok s visokim udjelom masnoće odgađa apsorpciju levodope do dva sata. Nadalje, obroci s visokim udjelom bjelancevina mogu pogoršati klinički odgovor smanjenjem apsorpcije levodope (vidjeti dio 4.5). Zato Numient ne treba uzimati istodobno s obrocima koji sadrže visok udio bjelancevina. Tvrdi kapsulu s prilagođenim oslobađanjem se mora progutati cijelu, a ne žvakati ili drobiti, kako bi se održao učinak prilagođenog oslobađanja lijeka koji sadrži levodopu/karbidopu. Alternativno, za bolesnike koji imaju poteškoća pri gutanju kapsule, ovaj lijek može se primijeniti pažljivim otvaranjem kapsule i posipanjem čitavog sadržaja na malu količinu (npr. 2 velike žlice) mekane hrane kao što je kaša od jabuka, jogurt ili puding. Mješavinu lijeka/hrane mora se progutati u cijelosti i odmah, bez žvakanja i ne smije se pohraniti za buduću primjenu. Ne može se isključiti mogućnost da zagrijavanje može promijeniti svojstva lijeka. Zbog toga se lijek ne smije zagrijavati ni dodavati u toplu hranu.

Proizvodi koji sadrže željezov sulfat moraju se primijeniti odvojeno od levodope/karbidope, s najduljim mogućim vremenskim razmakom između primjena (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Glaukom uskog kuta.

- Feokromocitom.
- Istovremena primjena neselektivnih inhibitora monoaminoksidaze (MAO). Primjena tih inhibitora mora se prekinuti najmanje dva tjedna prije uvođenja terapije (vidjeti dio 4.5).
- Ranija anamneza neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) i/ili netraumatske rabdomiolize.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na središnji živčani sustav (SZS) i mentalni poremećaji

Somnolencija i epizode iznenadnog nastupa sna

Levodopa je povezana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna (vidjeti dio 4.7). Iznenadni nastup sna tijekom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svijesti o tome ili znakova upozorenja, prijavljen je vrlo rijetko. Bolesnici moraju biti obaviješteni o tome i savjetovani da budu oprezni pri upravljanju vozilom ili rukovanju strojevima tijekom liječenja (vidjeti dio 4.7). Bolesnici koji su imali somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog nastupa sna moraju se suzdržati od upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima. Pored toga, može se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Sporadični slučajevi kompleksa simptoma nalik na NMS prijavljeni su u vezi sa smanjenjima doze ili povlačenjem lijekova koji sadrže levodopu/karbidopu. NMS je po život opasan sindrom kojeg karakterizira vrućica ili hipertermija i može biti povezan s rabdomiolizom. Prijavljeni su neurološki nalazi, uključujući ukočenost mišića, nevoljne pokrete, izmijenjenu svijest, promjene mentalnog statusa; drugi poremećaji, kao što su autonomna disfunkcija, tahikardija, tahipneja, znojenje, hipertenzija ili hipotenzija; laboratorijski nalazi, kao što su povišena kreatin fosfokinaza, leukocitoza, mioglobinurija i povišeni mioglobin u serumu. Stoga bolesnike treba pažljivo pratiti kada se doza levodope/karbidope naglo smanjuje ili prekida, naročito ako bolesnik prima antipsihotike (vidjeti dio 4.2).

Mentalni poremećaji

Bolesnici mogu iskusiti nov ili pogoršan mentalni status i promjene u ponašanju, koje mogu biti teške, uključujući psihotično i suicidalno ponašanje tijekom liječenja levodopom ili nakon početka ili povećanja doze levodope. Ovakvo abnormalno razmišljanje i ponašanje može se sastojati od jedne ili više varijacija manifestacija uključujući anksioznost, depresiju, paranoidne ideacije, deluzije, halucinacije, konfuziju, psihotično ponašanje, dezorijentiranost, agresivno ponašanje, agitaciju i delirij.

Bolesnici sa značajnim psihotičnim poremećajem ili anamnezom psihotičnog poremećaja moraju biti oprezno liječeni levodopom/karbidopom zbog rizika od egzacerbacije psihoze. Pored toga, neki lijekovi koji se koriste za liječenje psihoze mogu uzrokovati egzacerbaciju simptoma Parkinsonove bolesti te smanjiti učinkovitost levodope/karbidope. Istodobnu primjenu antipsihotika mora se pažljivo pratiti zbog pogoršanja motoričkih simptoma Parkinsonove bolesti, posebno kod primjene antagonista D2 receptora (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji kontrole impulsa

Bolesnike se mora redovito pratiti zbog razvoja poremećaja kontrole impulsa. Bolesnici i njegovatelji moraju biti svjesni da simptomi ponašanja poremećaja kontrole impulsa uključuju patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje, a može se pojaviti i sindrom poremećene regulacije dopamina u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim liječenjima koja sadrže levodopu. Ako se razviju takvi simptomi, preporučuje se revizija liječenja.

Diskinezija

Lijekovi koji sadrže levodopu izazivaju diskineziju što može zahtijevati prilagodbu liječenja. Karbidopa omogućuje da više levodope dođe do mozga i stvaranje više dopamina povećavajući rizik

od nekih nuspojava SŽS-a, uključujući diskineziju. Preporučuje se pratiti bolesnike zbog pojave ili razvoja diskinezije i u skladu s tim prilagoditi doze levodope/karbidope.

Ortostatska hipotenzija

Levodopa/karbidopa može izazvati ortostatsku hipotenziju. Levodopa/karbidopa mora se oprezno primjenjivati u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju, npr. antihipertenzivnih lijekova.

Glaukom

Bolesnici s kroničnim glaukomom širokog kuta moraju se uz oprez liječiti levodopom/karbidopom pod uvjetom da je intraokularni tlak dobro kontroliran te se bolesnik pažljivo prati zbog promjena intraokularnog tlaka tijekom terapije.

Melanom

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da bolesnici s Parkinsonovom bolešću imaju veći rizik (2 do otprilike 6 puta veći) od razvoja melanoma nego opća populacija. Nije jasno je li povećani rizik opažen zbog Parkinsonove bolesti ili drugih faktora, kao što su lijekovi primijenjeni za liječenje Parkinsonove bolesti.

Iz gore navedenih razloga, bolesnicima i liječnicima koji propisuju lijek savjetuje se često i redovno praćenje zbog melanoma kod primjene levodope/karbidope, naročito u bolesnika sa sumnjivim, nedijagnosticiranim kožnim lezijama ili anamnezom melanoma. Preporučuju se periodični pregledi kože koje provode kvalificirane osobe (npr. dermatolozi).

Laboratorijske pretrage

Kod dugotrajnog liječenja levodopom/karbidopom zabilježeni su snižen hemoglobin i hematokrit. Tijekom produljene terapije preporučuje se povremena procjena jetrene, hematopoetske, kardiovaskularne i bubrežne funkcije.

Pripravci s levodopom/karbidopom mogu uzrokovati lažno pozitivan rezultat pretraga na ketonska tijela ako se koristi test traka za određivanje ketonurije. Ova se reakcija ne mijenja zagrijavanjem uzorka mokraće do vrenja. Lažno negativni rezultati mogu se dobiti nakon primjena metoda glukoze oksidaze za glukozuriju.

Posebne populacije

Levodopu/karbidopu treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, teškom kardiovaskularnom ili plućnom bolešću, bronhalnom astmom, bubrežnom, jetrenom ili endokrinom bolešću, kao i u bolesnika s anamnezom peptičkog ulkusa (zbog mogućnosti hemoragije iz gornjeg gastrointestinalnog trakta) i konvulzija.

U bolesnika s anamnezom infarkta miokarda koji imaju rezidualne atrijske, nodalne ili ventrikularne aritmije mora se uz oprez pristupiti primjeni levodope/karbidope. U takvih se bolesnika, s naročitom pažnjom mora pratiti srčana funkcija tijekom razdoblja početne prilagodbe doze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminoksidaze

Uzimanje neselektivnih inhibitora monoaminoksidaze mora se prekinuti najmanje 2 tjedna prije uvođenja liječenja kapsulama lijeka s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope (vidjeti dio 4.3).

Numient se može uzimati istodobno s preporučenom dozom MAO inhibitora, selektivnim za MAO inhibitor tip B, kao što su selegilin i rasagilin. Potvrđena je reakcija između lijeka levodope i MAO inhibitora tip B što naglašava učinke levodope. Kombinacija se može povezati s teškom ortostatskom hipotenzijom.

Dozu levodope možda će trebati smanjiti kada se dodaje inhibitor MAO za tip B. Bolesnike treba održavati na najnižoj dozi potrebnoj za postizanje kontrole simptoma i svođenje štetnih reakcija na najmanju moguću mjeru.

Antagonisti dopaminskih D2 receptora, benzodiazepini i izoniazid

Antagonisti dopaminskih D2 receptora (npr. fenotiazini, butirofenoni, risperidon), benzodiazepini i izoniazid mogu smanjiti terapijski učinak levodope. Bolesnike koji uzimaju ove lijekove zajedno s levodopom/karbidopom mora se pažljivo pratiti zbog gubitka terapijskog odgovora.

Triciklički antidepresivi

S istodobnom primjenom tricikličkih antidepresiva i levodope/karbidope rijetko su zabilježene nuspojave, koje uključuju hipertenziju i diskineziju.

Antihipertenzivi

Simptomatska posturalna hipotenzija pojavila se kada su kombinacije levodope i inhibitora dopa-dekarboksilaze dodane liječenju bolesnika koji već primaju određene antihipertenzive. Može biti potrebna prilagodba doze antihipertenzivnih lijekova tijekom faze titracije liječenja ovim lijekom s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope.

Antikolinergički lijekovi

Antikolinergički lijekovi mogu djelovati sinergistički s levodopom kako bi poboljšali tremor. Međutim, istodobna primjena može izazvati pogoršanje nevoljnih motoričkih poremećaja. Antikolinergički lijekovi mogu pogoršati učinak levodope zbog odgođene apsorpcije. Može biti potrebna prilagodba doze levodope.

Fenitoin i papaverin

Rijetka su izvješća o poništenju korisnih učinaka levodope u Parkinsonovoj bolesti primjenom fenitoina i papaverina. Bolesnike koji uzimaju te lijekove zajedno s levodopom/karbidopom mora se pažljivo pratiti zbog gubitka terapijskog odgovora.

Inhibitori COMT-a

Učinak istodobne primjene ove kapsule s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope i inhibitora COMT-a kao što je entakapon nije ispitivan. Dodavanje entakapona levodopi/karbidopi pokazalo je da povećava bioraspoloživost levodope do 30 %. Dozu kapsule lijeka s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope može biti potrebno smanjiti prilikom istodobne primjene inhibitora COMT-a.

Soli željeza

Levodopu/karbidopu i soli željeza ili multivitamine koji sadrže soli željeza istodobno treba primjenjivati uz oprez. Soli željeza mogu formirati kelate s levodopom i karbidopom. Proizvodi koji sadrže željezov sulfat moraju se primjenjivati odvojeno od levodope/karbidope, s najduljim mogućim vremenskim razmakom između primjena (vidjeti dio 4.2).

Interakcija s alkoholom

In vivo istodobna primjena Numienta s alkoholom do 40 % volumenske koncentracije nije dovela do nakupljanja doze levodope ili karbidope.

Interakcija s hranom

U zdravih odraslih osoba, primjena Numienta kroz usta nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masnoće smanjila je $C_{\max}$ levodope za 21 %, dok je ukupni opseg apsorpcije levodope (AUC_{inf}) bio sličan (13 % povećanja) zapaženom natašte (vidjeti dio 5.2). Primjena s obrokom s visokim udjelom masti i kalorija odgađa apsorpciju levodope do 2 sata (vidjeti dio 4.2).

Nakon primjene sadržaja tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem posutog na malu količinu (npr. 2 velike žlice) mekane hrane kao što je kaša od jabuke, jogurt ili puding, brzina i opseg apsorpcije levodope bili su slični vrijednostima zapaženima natašte.

Levodopa se s nekim aminokiselinama natječe za prijenos, stoga visokoproteinski obroci mogu smanjiti apsorpciju levodope.

Učinak levodope i karbidope na metabolizam drugih lijekova

Učinci inhibicije ili indukcije levodope i karbidope nisu ispitivani.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni levodope/karbidope u trudnica ograničeni su ili ne postoje. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Numient se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivnog potencijala koje ne koriste kontracepciju, osim ako koristi za majku nisu veće od mogućeg rizika za dijete.

Dojenje

Karbidopa se izlučuje u mlijeko štakora, ali nije poznato izlučuje li se karbidopa ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. U ispitivanju jedne majke dojilje koja ima Parkinsonovu bolest, prijavljeno je izlučivanje levodope u majčino mlijeko. Nema dovoljno informacija o učincima levodope/karbidope ili njihovih metabolita u dojenoj djeteta. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja Numientom.

Plodnost

Nema podataka o učincima levodope ili karbidope na ljudsku plodnost. Učinci levodope na plodnost procijenjeni su u ispitivanjima na miševima (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Levodopa može imati značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Određene nuspojave kao što su pospanost i omaglica koje su prijavljene kod ovih kapsula lijeka s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima u nekih bolesnika.

Bolesnike koji su liječeni ovim kapsulama lijeka s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope i koji su imali somnolenciju i/ili epizode iznenadnog nastupa sna mora se uputiti da se suzdrže od vožnje ili uključivanja u aktivnosti gdje poremećena budnost može dovesti njih ili druge u opasnost od

ozbiljne ozljede ili smrti (npr. rukovanje strojevima), dok se te ponavljajuće epizode i somnolencija ne riješe (vidjeti također dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave Numienta bile su mučnina, koja se javila u otprilike 12 % svih bolesnika; omaglica, glavobolja i diskinezija, od kojih se svaka javila u otprilike 8 % svih bolesnika; te nesanica koja se javila u otprilike 6 % svih bolesnika. Ozbiljni događaji gastrointestinalnog krvarenja (manje često) i alergijskog edema (manje često) prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima s Numientom. Kompleks simptoma koji nalikuju neuroleptičkom malignom sindromu i rabdomiolizi mogu se pojaviti kod primjene lijekova koji sadrže levodopu/karbidopu, iako takvi slučajevi nisu ustanovljeni u kliničkim ispitivanjima s Numientom.

Tablični popis nuspojava

U nastavku su navedene nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (Tablica 3). Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Lijek koji više nije odobren

Tablica 3. Nuspojave

	Nuspojave zabilježene u kliničkom razvoju Numienta			
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato ^{a)}
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			melanom (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija	agranulocitoza, trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjenje težine	smanjen apetit, povećanje težine	
Psihijatrijski poremećaji		oštećenje kognitivne funkcije, stanje konfuzije, halucinacije, depresija (vidjeti dio 4.5), anksioznost, abnormalni snovi, nesanica	psihotična epizoda, poremećaj kontrole impulsa (vidjeti dio 4.4), agitacija	pokušaj samoubojstva (vidjeti dio 4.4), dezorijentiranost, sindrom dopaminergičke disregulacije, euforija, povećan libido
Poremećaji živčanog sustava		distonija, on-off fenomen, diskinezija, somnolencija, poremećaj hoda, omaglica, pogoršanje Parkinsonove bolesti, parestezije, slabost, umor, slabost, tremor	konvulzije, napadaj iznenadnog nastupa sna (vidjeti dio 4.4), trizmus, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4), ataksija
Poremećaji oka			zamućen vid, diplopija, midrijaza	okulogirna kriza, aktivacija latentnog Hornerovog sindroma, blefarospazam
Srčani poremećaji		poremećaji srčanog ritma ^{b)} (vidjeti dio 4.4)	palpitacije	
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9), hipertenzija (vidjeti dio 4.5)	sinkopa, tromboflebitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja		abnormalan obrazac disanja, promuklost
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, suha usta, povraćanje	gastrointestinalno krvarenje, peptička ulkusna bolest (vidjeti dio 4.4), disfagija,	tamna slina, bruksizam, štućavica, sijaloreja

	Nuspojave zabilježene u kliničkom razvoju Numienta			
Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato ^{a)}
			dispepsija, disgeuzija, glosodinija, flatulencija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		navale vrućine, hiperhidroza, osip (vidjeti dio 4.3)	alergijski edem, pruritus (vidjeti dio 4.3)	Henoch-Schönleinova purpura, urtikarija (vidjeti dio 4.3), gubitak kose, egzantem, taman znoj
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		spazmi mišića		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			retencija mokraće	akutna mokraćna inkontinencija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				priapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pad, periferni edem, bol u prsima koja nije srčana, astenija, umor	malaksalost	
Pretrage			povišene vrijednosti AST, ALT, LDH, bilirubina, šećera u krvi, kreatinina, mokraćne kiseline; snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita; krv u mokraći	povišene vrijednosti ureje, alkalne fosfataze; pozitivan Coombsov test; leukociti i bakterije u mokraći

a) Nuspojave nisu opažene u kliničkom razvoju Numienta, ali su prijavljene kod drugih lijekova s levodopom/karbidopom.

b) Kombinirani termin koji uključuje fibrilaciju atrijsku, undulaciju atrijsku, atrioventrikularni blok, blok grane, sindrom bolesnog sinusa, bradikardiju i tahikardiju

Opis odabranih nuspojava

Iznenadni nastup sna

Numient je povezan sa somnolencijom, a vrlo rijetko je povezan s pretjeranom dnevnom somnolencijom te epizodama iznenadnog nastupa sna.

Poremećaji kontrole impulsa

Patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se pojaviti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koja sadrže levodopu (vidjeti dio 4.4).

Laboratorijske vrijednosti

Slučajevi pogrešno dijagnosticiranog feokromocitoma u bolesnika na terapiji levodopom/karbidopom prijavljeni su vrlo rijetko. Nužan je oprez pri interpretaciji razina kateholamina i njihovih metabolita u plazmi i mokraći u bolesnika na terapiji levodopom ili levodopom/karbidopom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi

Akutni simptomi predoziranja levodopom/DDC inhibitorom mogu se očekivati da nastanu zbog pretjerane dopaminergičke stimulacije. Doze od nekoliko grama mogu rezultirati poremećajima SŽS-a, s povećanom mogućnošću kardiovaskularnih poremećaja (npr. hipotenzije, sinusa tahikardije) i pri višim dozama mnogo težim psihijatrijskim problemima. Predoziranje levodopom može dovesti do sistemskih komplikacija, sekundarno pretjeranoj dopaminergičkoj stimulaciji.

Liječenje

Zbrinjavanje akutnog predoziranja preparatima levodope/DDC inhibitora jednako je zbrinjavanju akutnog predoziranja levodopom. Piridoksin nije učinkovit u suzbijanju djelovanja ovog kombiniranog lijeka. Mora se započeti elektrokardiografsko praćenje i bolesnika se mora pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja aritmija; ako je potrebno, dati odgovarajuću antiaritmičku terapiju. Daljnje zbrinjavanje mora biti provedeno prema kliničkoj indikaciji ili u skladu s preporukama nacionalnog centra za kontrolu trovanja, gdje je dostupno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi protiv Parkinsonove bolesti, dopaminergička sredstva, ATK oznaka: N04BA02

Mehanizam djelovanja

Levodopa je prekursor dopamina i daje se kao nadomjesna terapija dopamina u Parkinsonovoj bolesti.

Karbidopa je periferni inhibitor dekarboksilaze aromatskih aminokiselina. Ona sprječava metabolizam levodope u dopamin u perifernoj cirkulaciji, osiguravajući da viši udio doze stigne u mozak gdje dopamin vrši svoje terapijske učinke. Niža doza levodope može se koristiti kada se primjenjuje zajedno s karbidopom, smanjujući incidenciju i težinu perifernih nuspojava.

Farmakodinamički učinci

Kada se levodopa primjenjuje kroz usta, ona se brzo dekarboksilira u dopamin u ekstracerebralnom tkivu tako da se samo manji dio dane doze transportira nepromijenjen u središnji živčani sustav. Zbog toga, potrebne su velike doze levodope za odgovarajući terapijski učinak, a to često može biti praćeno mučninom i drugim nuspojavama, od kojih se neke mogu pripisati dopaminu koji se stvara u ekstracerebralnom tkivu.

Karbidopa inhibira dekarboksilaciju periferne levodope. Ona ne prelazi barijeru krv-mozak i ne utječe na metabolizam levodope unutar središnjeg živčanog sustava. Budući da je njena aktivnost inhibicije dekarboksilaze ograničena na ekstracerebralna tkiva, primjena karbidope s levodopom omogućava veću raspodjelu levodope u mozak. Dodavanje karbidope levodopi smanjuje periferne učinke (mučninu, povraćanje) zbog dekarboksilacije levodope; međutim, karbidopa ne smanjuje nuspojave zbog središnjih učinaka levodope.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici s Parkinsonovom bolešću koji nisu liječeni levodopom

APEX-PD

Učinkovitost Numienta u bolesnika u ranom stadiju Parkinsonove bolesti ustanovljena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju fiksne doze, u paralelnim skupinama u trajanju od 30 tjedana, na 381 bolesniku koji je imao medijan trajanja bolesti 1 godinu i ograničenu ili nikakvu prethodnu izloženost levodopi i agonistima dopamina. Bolesnici su nastavili stalnu istodobnu primjenu lijeka protiv Parkinsonove bolesti. Podobni bolesnici randomizirani su (1:1:1:1) u placebo ili u jednu od tri fiksne doze levodope/karbidope od 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg ili 390 mg/97,5 mg, tri puta dnevno. Bolesnicima nije dozvoljeno dodatno primanje levodope ili inhibitora katehol-O-metil transferaze (COMT). Bolesnici koji primaju lijekove s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope počeli su liječenje s 95 mg levodope/23,75 mg karbidope tri puta dnevno (TID). Doza je povećana počevši od 4. dana, a najveća ciljna doza (390 mg levodope/97,5 mg karbidope TID) postignuta je do 22. dana.

Primarni ishod učinkovitosti bila je srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti rezultata komponente dnevnih aktivnosti (dio II) plus komponente motoričkog pregleda (dio III) prema Ujedinjenoj ljestvici za ocjenu Parkinsonove bolesti (engl. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS) u 30. tjednu ili kod ranog prekida. Svako od tri liječenja lijekom s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope bilo je statistički značajno bolje naspram placeba u primarnoj mjeri ishoda (Tablica 4).

Tablica 4: Srednja vrijednost promjena od početne vrijednosti u rezultatu dijela II i dijela III UPDRS-a u 30. tjednu (ili kod ranog prekida) u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti koji nisu liječeni levodopom (APEX-PD)

Srednja vrijednost rezultata UPDRS-a (dio II i dio III) ^{a)}			
Liječenje	Početna vrijednost ^{b)}	30. tjedan (ili kod ranog prekida)	Promjena od početne vrijednosti u 30. tjednu (ili kod ranog prekida) ^{c)}
Placebo	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg ^{d)}	36,1	24,4	-11,7 ^{e)}
Numient 245 mg ^{d)}	38,2	25,3	-12,9 ^{e)}
Numient 390 mg ^{d)}	36,3	21,4	-14,9 ^{e)}

a) Za UPDRS, viši rezultati pokazuju veću težinu oštećenja

b) Sve se vrijednosti temelje na 361 bolesniku iz populacije bolesnika koji se namjeravaju liječiti koji su imali važeće vrijednosti na kraju ispitivanja

c) Negativni brojevi pokazuju poboljšanje u usporedbi s početnom vrijednošću

d) Tri puta dnevno

e) P-vrijednost manja je od 0,05 naspram placeba

Bolesnici s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću

Djelotvornost i sigurnost Numienta u bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću procijenjene su u dva dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom: paralelno ispitivanje ADVANCE-PD (ispitivanje IPX066-B09-02; 22 tjedna) i ukriženo ispitivanje ASCEND-PD (ispitivanje IPX066-B-09-06 1. dio, 11 tjedana).

U oba ispitivanja primarni ishod bio je postotak „off“ razdoblja (razdoblja bez uzimanja lijeka) u budnom stanju. Glavni sekundarni ishodi uključivali su „off“ razdoblje, „on“ razdoblje bez neugodne diskinezije i rezultat UPDRS dijelove II+III. U ispitivanju ADVANCE-PD mjere ishoda također su procijenjene ljestvicom *Clinical Global Impression of Change*.

ADVANCE-PD

Ispitivanje ADVANCE-PD bilo je ispitivanje u trajanju od 22 tjedna koje se sastojalo od 3 tjedna prilagodbe doze prethodnog liječenja levodopom/karbidopom s trenutnim oslobađanjem prije 6-tjednog prijelaza na Numient. Nadalje, bolesnici su bili randomizirani u dvostruko slijepi, 13-tjedni period liječenja ili optimiziranim liječenjem levodopom/karbidopom s trenutnim oslobađanjem ili Numientom. Ukupno 471 uključenih bolesnika održavano je na stabilnom režimu od najmanje 400 mg levodope dnevno prije ulaska u ispitivanje. Održano je stabilno doziranje istodobno primjenjivanih lijekova protiv Parkinsonove bolesti. Bolesnicima nije dozvoljeno dodatno primanje lijekova koji sadrže levodopu/karbidopu ili inhibitore katehol-O-metil transferaze (COMT) tijekom ispitivanja. Randomizirano je ukupno 393 bolesnika (srednja vrijednost dobi je 63,2 godine; 65 % bolesnika muškog spola).

ASCEND-PD

Ispitivanje ASCEND-PD bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, ukriženo ispitivanje 2 liječenja u 2 razdoblja u koje je uključeno 110 bolesnika na stabilnom režimu levodope/karbidope/entakapona (LCE) koji sadrži najmanje 400 mg levodope dnevno. Najmanja učestalost doziranja bila je četiri puta dnevno u trajanju od najmanje 4 tjedna nakon ulaska u ispitivanje. Nastavljena je stabilna istodobna primjena lijekova protiv Parkinsonove bolesti. Liječenje LCE-om prevedeno je u Numient tijekom 6-tjednog razdoblja. Nakon ove konverzije doze randomiziran je 91 bolesnik iz ispitivanja (srednja vrijednost dobi je 64,1 godina; 75 % bolesnika muškog spola) za primanje Numienta kojem je uslijedilo primanje LCE prije ispitivanja ili obrnuto. Svi podaci o djelotvornosti temelje se na 84 bolesnika koji su završili ispitivanje s iznimkom dnevničkih podataka bolesnika koji se temelje na 83 bolesnika. Svako razdoblje dvostruko slijepog ispitivanja trajalo je 2 tjedna. Između tih razdoblja, svi bolesnici su primali otvoreno liječenje Numientom tijekom 1 tjedna.

Najčešće zabilježeni istodobno uzimani lijekovi za Parkinsonovu bolest u randomiziranih bolesnika bili su agonisti dopamina (64 %) i MAO inhibitori (37 %).

Rezultati

Glavni rezultati ispitivanja sažeti su u Tablici 5.

Tablica 5. Glavni rezultati ispitivanja uznapredovale Parkinsonove bolesti

Ispitivanje	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (ukriženo)	
Broj bolesnika				
Br. uključenih	471		110	
Br. prijelaznih	450		110	
Br. randomiziranih	393		91	
Br. završenih	368		84	
Osobine randomiziranih bolesnika				
Dob [godina (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Trajanje PD [godina (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Ishodi				
Skupine ispitivanja	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Doza (mg), medijan (raspon)	1330 (570; 5390)	800 (400; 2000)	1495 (735; 4900)	600 (400; 1600)
Postotak „off” vremena*				
Početno, srednja vrijednost	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Ishod, srednja vrijednost	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Razlika (95 % CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
„Off” vrijeme (sati)*				
Početno, srednja vrijednost	6,1	5,9	5,9	
Promjena mjere ishoda	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Razlika (95 % CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
„On” vrijeme bez neugodne diskinezije (sati) *				
Početno, srednja vrijednost	10,9	10,1	9,8	
Promjena mjere ishoda	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Razlika (95 % CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-vrijednost	0,0002		< 0,0001	
Rezultat UPDRS_{II-III}				
Početno, srednja vrijednost	32,3	32,4	32,0	
Promjena mjere ishoda	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Razlika (95 % CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-vrijednost	< 0,0001		0,0233	
Analiza ispitanika s odgovorom				
≥ 1 sat poboljšanja u „off” vremenu (95 % CI)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
p-vrijednost	< 0,0001		0,0094	
CGI-C jako poboljšanje (95 % CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-vrijednost	< 0,0001		N/A	

Kratice: CGI-C: globalni klinički dojam promjene od početne vrijednosti (engl. Clinical Global Impression of Change from Baseline); CI: interval pouzdanosti; IR: trenutno otpuštanje; LCE: levodopa/karbidopa/entakapon; L-dopa†: Levodopa/karbidopa; LS: najmanji kvadrati; PD: Parkinsonova bolest; SD: standardna devijacija; N/A: nije raspoloživo;

*U ispitivanju ADVANCE-PD korišten je model Analize kovarijance (ANCOVA) za kraj ispitivanja s liječenjem i centrima kao glavnim učincima, a rok interakcije za liječenje po centru i početnoj vrijednosti kao kovarijancom.

Podaci u ispitivanju ASCEND-PD analizirani su standardnim miješanim modelom analize varijance. Liječenje, slijed i razdoblje uključeni su kao fiksni učinci, čimbenici unutar i između ispitanika uključeni su kao nasumični učinci. Nije bilo dokaza o periodičnim učincima sekvence/prijenosa za ispitivanje ASCEND-PD (sve p-vrijednosti > 0,10).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Numient u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju idiopatske Parkinsonove bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

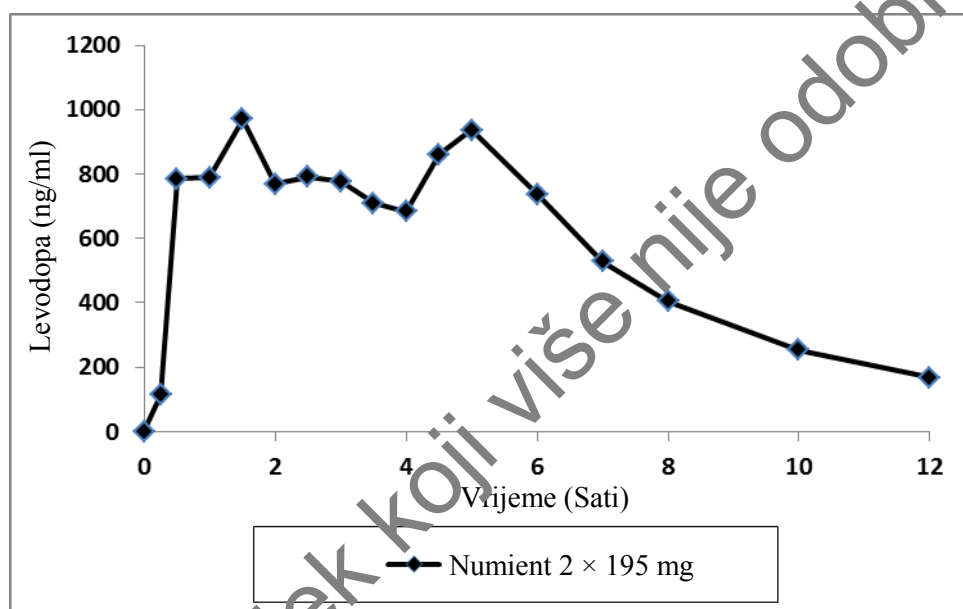
5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Levodopa

Farmakokinetika Numienta procijenjena je nakon pojedinačnih doza u zdravih ispitanika i nakon pojedinačnih i višestrukih doza u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti. Farmakokinetika pojedinačne doze u zdravih odraslih osoba nakon primjene kroz usta 2 kapsule Numienta od 195 mg levodope/48,75 mg karbidope prikazana je na Slici 1.

Slika 1: Srednja vrijednost profila koncentracija-vrijeme koncentracije levodope u plazmi u 22 odrasla ispitanika nakon pojedinačne peroralne doze 2 kapsule Numienta od 195 mg levodope/48,75 mg karbidope



Bioraspoloživost levodope iz Numienta u bolesnika bila je otprilike 70 % u odnosu na levodopu/karbidopu s trenutnim oslobađanjem. Za usporedive doze, Numient dovodi do vršne koncentracije levodope (C_{max}) koja iznosi 30 % od one postignute lijekom s trenutnim oslobađanjem levodope/karbidope. Nakon početne vršne vrijednosti postignute za oko jedan sat, koncentracije u plazmi održane su oko 4 do 5 sati prije opadanja. Vršne vrijednosti koncentracije u plazmi dostignute su za oko 4,5 sata. U bolesnika s Parkinsonovom bolešću, farmakokinetike višestrukih doza usporedive su s farmakokinetikom pojedinačnih doza, tj. postojalo je minimalno nakupljanje levodope iz lijeka s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope.

Nakon višestrukog doziranja u bolesnika, levodopa/karbidopa s prilagođenim oslobađanjem smanjila je fluktuacije u koncentraciji levodope u plazmi s indeksom fluktuacije od vršne do najniže vrijednosti koncentracije lijeka od 1,5 s minimalnim nakupljanjem levodope.

Karbidopa

Nakon peroralnog doziranja lijeka s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope, maksimalna koncentracija javila se za otprilike 3,5 sata. Bioraspoloživost karbidope iz tog lijeka u odnosu na tablete levodope/karbidope s trenutnim oslobađanjem bila je otprilike 50 %.

Učinak hrane

U zdravih odraslih osoba, primjena lijeka s prilagođenim oslobađanjem levodope/karbidope kroz usta nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masnoće smanjila je $C_{\max}$ levodope za 21 %. Opseg apsorpcije levodope (AUC_{inf}) bio je sličan (13 % povećanje) onom opaženom natašte. Primjena s visokokaloričnim obrokom s visokim udjelom masnoće odlaže apsorpciju levodope do 2 sata.

Nakon primjene sadržaja tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem posutog na malu količinu mekane hrane kao što je kaša od jabuke, stopa i opseg apsorpcije levodope slični su onima opaženim natašte.

Levodopa se natječe s nekim aminokiselinama za prijenos, stoga visokoproteinski obroci mogu umanjiti apsorpciju levodope.

Distribucija

Levodopa

Levodopa je vezana za protein plazme samo u malom opsegu (10 - 30 %). Levodopa prolazi krvno-moždanu barijeru aktivnim prijenosnicima za velike neutralne aminokiseline.

Karbidopa

Karbidopa je otprilike 36 % vezana za proteine plazme. Karbidopa ne prolazi krvno-moždanu barijeru pri klinički relevantnim dozama.

Biotransformacija

Levodopa

Levodopa se u velikoj mjeri metabolizira u različite metabolite. Dva glavna metabolička puta su dekarboksilacija dopa dekarboksilazom (DDC) i O-metilacija pomoću katehol-O-metil transferaze (COMT). Nepromijenjena levodopa iznosi manje od 10 % ukupnog izlučivanja mokraćom.

Poluvrijeme terminalne faze eliminacije levodope, aktivnog ostatka aktivnosti protiv Parkinsonove bolesti, je otprilike 2 sata u prisutnosti karbidope.

Karbidopa

Karbidopa se metabolizira u dva glavna metabolita: α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionatna kiselina i α -metil-3, 4-dihidroksifenilpropionatna kiselina. Ova se dva metabolita primarno eliminiraju nepromijenjeni u mokraći ili kao glukuronid. Nepromijenjena levodopa iznosi oko 30 % ukupnog izlučivanja mokraćom. Poluvrijeme terminalne faze eliminacije karbidope je otprilike 2 sata.

Linearnost doze

Numient pokazuje farmakokinetiku proporcionalnu dozi i za karbidopu i za levodopu u rasponu jačine doze za levodopu od 95 mg do 245 mg.

Oštećenje bubrega

Izlučivanje nepromijenjene levodope putem bubrega iznosi samo oko 10 % klirensa. Stoga, oštećena bubrežna funkcija može potencijalno imati malen učinak na izloženost levodopi. Levodopa/karbidopa s prilagođenim oslobađanjem mora se primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Ne postoje ispitivanja farmakokinetike levodope i karbidope u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2). Levodopa/karbidopa s prilagođenim oslobađanjem mora se primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Ne postoje ispitivanja farmakokinetike levodope i karbidope kada se primjenjuju kao Numient u djece.

Starije osobe

U farmakokinetičkim ispitivanjima provedenim u bolesnika nakon pojedinačne doze Numienta, sistemska izloženost levodopi općenito je rasla s porastom godina s vrijednostima AUC u prosjeku, otprilike 15 % višim u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih ispitanika (< 65 godina).

Spol

Levodopa

Nakon pojedinačne doze Numienta u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti, AUC i $C_{\max}$ vrijednosti levodope u plazmi bile su više u žena nego u muškaraca (u prosjeku, 37 % za AUC i 35 % za $C_{\max}$). Te se razlike primarno objašnjavaju nižom tjelesnom težinom u žena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Reproduktivna toksikologija

Levodopa, kao i kombinacije karbidope i levodope, izazvale su visceralne i koštane malformacije u kunića.

Nisu uočeni učinci na muške ili ženske reproduktivne organe u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u miševa, štakora ili majmuna samo s levodopom ili u kombinaciji s karbidopom. Međutim, levodopa je pokazala blagi učinak na ponašanje mužjaka štakora tijekom parenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
manitol
tartaratna kiselina
etilceluloza
hipromeloza
natrijev škroboglikolat
natrijev laurilsulfat
povidon
talk
metakrilatna kiselina – metilmetakrilat kopolimeri (1:1)
metakrilatna kiselina – metilmetakrilat kopolimeri (1:2)
triethylcitrat

karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

indigo karmin (E132), lake
žuti željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina

Tinta

SB-6018 plava tinta
šelak (E904)
propilenglikol
indigo karmin (E132), lake

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

90 dana nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirna, bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem na navoj.
Sredstvo za sušenje nalazi se u boci.

Jedna boca sadrži 25, 100 ili 240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Numient 95 mg/23,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

EU/1/15/1044/001 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/002 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/003 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 145 mg/36,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

EU/1/15/1044/004 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/005 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/006 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 195 mg/48,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

EU/1/15/1044/007 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/008 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/009 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 245 mg/61,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

EU/1/15/1044/010 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/011 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/012 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBRNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANO UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ ISPORUKU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o ažuriranju sigurnosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANO UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizicima (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA/KARTON

1. NAZIV LIJEKA

Numient 95 mg/23,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 145 mg/36,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 195 mg/48,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 245 mg/61,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
levodopa/karbidopa

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka kapsula sadrži 95 mg levodope i 23,75 mg karbidope (u obliku hidrata).
Svaka kapsula sadrži 145 mg levodope i 36,25 mg karbidope (u obliku hidrata).
Svaka kapsula sadrži 195 mg levodope i 48,75 mg karbidope (u obliku hidrata).
Svaka kapsula sadrži 245 mg levodope i 61,25 mg karbidope (u obliku hidrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem
240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Progutati cijele, ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon otvaranja bočice upotrijebiti u roku od 90 dana.

Otvoreno:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Numient 95 mg/23,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/001 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/002 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/003 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 145 mg/36,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/004 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/005 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/006 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 195 mg/48,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/007 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/008 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/009 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 245 mg/61,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/010 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/011 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/012 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOCA/HDPE****1. NAZIV LIJEKA**

Numient 95 mg/23,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 145 mg/36,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 195 mg/48,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
Numient 245 mg/61,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
levodopa/karbidopa

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka kapsula sadrži 95 mg levodope i 23,75 mg karbidope (u obliku hidrata)
Svaka kapsula sadrži 145 mg levodope i 36,25 mg karbidope (u obliku hidrata)
Svaka kapsula sadrži 195 mg levodope i 48,75 mg karbidope (u obliku hidrata)
Svaka kapsula sadrži 245 mg levodope i 61,25 mg karbidope (u obliku hidrata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem
100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem
240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Progutati cijele, ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Nakon otvaranja bočice upotrijebiti u roku od 90 dana.

Otvoreno:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amneal Pharma logotip

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Numient 95 mg/23,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/001 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/002 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/003 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 145 mg/36,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/004 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/005 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/006 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 195 mg/48,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/007 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/008 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/009 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

Numient 245 mg/61,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
EU/1/15/1044/010 (25 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/011 (100 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)
EU/1/15/1044/012 (240 tvrdih kapsula s prilagođenim oslobađanjem)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Numient 95 mg/23,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

Numient 145 mg/36,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

Numient 195 mg/48,75 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem

Numient 245 mg/61,25 mg tvrde kapsule s prilagođenim oslobađanjem
levodopa/karbidopa

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte odjeljak 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Numient i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Numient
3. Kako uzimati Numient
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Numient
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Numient i za što se koristi

Numient sadrži dva različita lijeka koji se nazivaju levodopa i karbidopa u jednoj tvrdoj kapsuli.

- levodopa se u Vašem mozgu pretvara u tvar koja se naziva „dopamin“. Dopamin pomaže smanjiti simptome Vaše Parkinsonove bolesti.
- karbidopa pripada grupi lijekova koji se nazivaju „inhibitori dekarboksilaze aromatskih aminokiselina“. Ona pomaže levodopi da djeluje učinkovitije usporavajući brzinu kojom se levodopa razgrađuje u Vašem tijelu.

Numient se koristi za ublažavanje simptoma Parkinsonove bolesti u odraslih.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Numient

Nemojte uzimati Numient:

- ako ste alergični na levodopu ili karbidopu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate glaukom uskog kuta (poremećaj oka);
- ako imate feokromocitom (rijetki tumor nadbubrežne žlijezde);
- ako uzimate neke lijekove za liječenje depresije [neselektivne inhibitore monoaminooksidaze (MAO)]. Morate prestati uzimati te lijekove najmanje dva tjedna prije nego počnete uzimati Numient (vidjeti također pod „**Drugi lijekovi i Numient**“);
- ako ste ikada imali neuroleptički maligni sindrom (NMS – rijetku tešku reakciju na lijekove koji se koriste za liječenje teških mentalnih poremećaja)
- ako ste ikada imali netraumatsku rabdomiolizu (rijetki mišićni poremećaj).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Numient ako imate, ako ste ikada imali ili dobijete:

- napadaje iznenadnog nastupa sna ili se ponekad osjećate jako pospani
- bilo kakav oblik teškog mentalnog poremećaja kao što je psihoza
- osjećaje depresije, pomisli na samoubojstvo ili primijetite neobične promjene ponašanja
- nevoljna drhtanja, uznemirenost, smetenost, vrućicu, ubrzan puls ili izrazite promjene krvnog tlaka ili primijetite da vam mišići postanu jako ukočeni ili se snažno trzaju. Ako se dogodi bilo što od toga, **odmah se obratite svojem liječniku**
- bolest oka koja se naziva kronični glaukom širokog kuta, budući da tada Vašu dozu možda treba prilagoditi i pratiti očni tlak
- melanom ili sumnjive kožne lezije
- srčani udar, probleme s otkucajima srca, cirkulacijom ili disanjem
- bubrežne ili jetrene probleme
- vrijed (ćir) u crijevima (koji se naziva „vrijed na dvanaesniku“ ili „peptički ulkus“)
- endokrinu (hormonalnu) bolest
- bronhalnu astmu
- opsesivno(a) ponašanje(a)
- konvulzije
- snižen krvni tlak ili osjećaj omaglice kod ustajanja
- nove ili pojačane abnormalne pokrete tijela (diskinezije)

Ako niste sigurni primjenjuje li se nešto od gore navedenog na Vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije uzimanja Numienta.

Ako se morate podvrgnuti operativnom zahvatu, molim obavijestite svog liječnika da uzimate Numient.

Poremećaji kontrole impulsa

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj primijetite da razvijate nagon ili žudnju za ponašanjem na načine koji su za Vas neuobičajeni ili ne možete odoljeti impulsu, porivu ili iskušenju za neke aktivnosti koje mogu biti štetne za Vas ili druge. Ta se ponašanja nazivaju poremećaji kontrole impulsa i mogu uključivati ovisnost o kockanju, pretjerano jedenje ili rastrošnost, neuobičajeno jaki seksualni porivi ili učestale misli ili osjećaje vezane uz spolni odnos. Vaš će liječnik možda morati ponovno ispitati Vaša liječenja.

Pretrage

Možda ćete trebati napraviti pretrage funkcije srca, jetre, bubrega i krvnih stanica tijekom dugotrajnog liječenja lijekovima koji sadrže levodopu/karbidopu. Ako trebate napraviti pretrage krvi ili mokraće, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru da uzimate Numient. To je zbog toga jer lijek može utjecati na rezultate nekih testova.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena Numienta u bolesnika mlađih od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost Numienta u bolesnika mlađih od 18 godina nije ispitivana.

Drugi lijekovi i Numient

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga jer neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja Numienta.

Ne uzimajte Numient ako ste uzeli lijek koji se naziva „neselektivni inhibitor monoaminoooksidaze (MAO)“ za liječenje depresije u zadnjih 14 dana. Ti lijekovi uključuju izokarboksazid i fenelzin. Ako se to odnosi na Vas, ne uzimajte Numient te Vašeg liječnika ili ljekarnika pitajte za savjet.

Posebice, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate sljedeće lijekove:

- druge lijekove za Parkinsonovu bolest, kao što su „antikolinergici“ (npr. orfenadrin i triheksifenidil), „selektivni MAO-B inhibitori“ (npr. selegilin i razagilin) i „inhibitor COMT-a“ (npr. entakapon)
- željezov sulfat (za liječenje anemije uzrokovane niskom razinom željeza u krvi). Levodopa/karbidopa mogu u Vašem tijelu otežati iskorištavanje željeza. Stoga, ne uzimajte Numient i dodatke željeza ili multivitaminske dodatke koji sadrže željezo u isto vrijeme. Nakon uzimanja jednog od njih, pričekajte najmanje 2 do 3 sata prije uzimanja drugog
- fenotiazine - kao što su klorpromazin, promazin i prokloroperazin (za liječenje duševnih bolesti)
- benzodiazepine kao što su alprazolam, diazepam i lorazepam za liječenje tjeskobe
- tricikličke antidepresive (za liječenje depresije)
- papaverin (za poboljšanje cirkulacije krvi u tijelu)
- lijekove za povišeni krvni tlak (hipertenziju)
- fenitoin koji se koristi za liječenje napadaja (konvulzija)
- izoniazid koji se koristi za liječenje tuberkuloze
- antagoniste dopamina koji se koriste za liječenje duševnih poremećaja, mučnine i povraćanja

Numient s hranom i pićem

Visokokalorični obrok s visokim udjelom masti odgađa apsorpciju levodope do dva sata. Ako Vaša prehrana sadrži previše proteina (meso, jaja, mlijeko, sir), Numient možda neće djelovati onako dobro kako bi trebao. Izbjegavajte uzimati kapsule istodobno s obrokom s visokim udjelom masti ili proteina.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete Numient.

Numient se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju. Međutim, Vaš liječnik može Vam odlučiti propisati Numient ako je očekivana korist liječenja veća od mogućih rizika za nerođeno dijete.

Žene ne smiju dojit i tijekom liječenja Numientom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Numient može izazvati somnolenciju (pretjeranu pospanost) i napadaje iznenadnog nastupa sna. Stoga se morate suzdržati od upravljanja vozilima ili sudjelovanja u aktivnostima gdje nedostatak budnosti može dovesti Vas ili druge u opasnost od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. upravljanje strojevima) dok se navedeni ponavljajući napadaji sna i izrazita pospanost ne prestanu javljati.

3. Kako uzimati Numient

- Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni
- Vaš će Vam liječnik reći koliko točno kapsula Numienta treba uzeti svakoga dana
- Ako nikada prije niste uzimali levodopu, uobičajena početna doza za Numient je jedna kapsula od 95 mg tri puta dnevno kroz tri dana. Ovisno o tome kakav je Vaš odgovor na liječenje, Vaš liječnik Vam može povišiti dozu četvrtog dana

- Ako ste uzimali levodopu prije, Vaš će liječnik odlučiti o odgovarajućem režimu početne doze na temelju Vaše trenutne doze levodope
- Numient se mora uzimati otprilike svakih 6 sati najviše 5 puta na dan.
- Uzmite ovaj lijek na usta s čašom vode. **Morate** progutati cijele kapsule. **Nemojte** lomiti, drobiti niti žvakati kapsule
- Ako imate poteškoća pri gutanju kapsule, ovaj se lijek može primjenjivati pažljivim otvaranjem kapsule i posipanjem čitavog sadržaja na malu količinu (npr. 2 velike žlice) mekane hrane kao što je kaša od jabuka, jogurt ili puding. Nemojte zagrijavati mješavinu lijek/hrana i nemojte posipati sadržaj kapsule na toplu hranu. Progutajte mješavinu lijek/hrana u cijelosti i odmah, bez žvakanja, i ne ostavljajte za kasniju uporabu
- Uzmite kapsule u redovnim vremenskim intervalima prema uputama Vašeg liječnika
- Ne mijenjajte vremena kada uzimate kapsule i ne uzimajte druge lijekove za Parkinsonovu bolest bez prethodne konzultacije sa svojim liječnikom. Ne smijete uzimati kapsule Numienta u intervalima manjim od 4 sata
- Numient se može uzimati sa ili bez hrane. Izbjegavajte uzimanje kapsula s obrokom s visokim udjelom masti ili proteina jer će to odložiti početak djelovanja lijeka
- Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako mislite da je učinak Numienta prejak ili preslab ili ako osjetite moguće nuspojave
- Ovisno o tome kakav je Vaš odgovor na liječenje, Vaš liječnik Vam može povišiti ili sniziti dozu i prilagoditi učestalost Vašeg doziranja

Ako uzmete više Numienta nego što ste trebali

Ako uzmete više Numienta nego što ste trebali (ili netko slučajno proguta Numient) odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. U slučaju predoziranja, možete se osjećati smeteno ili uznemireno i otkucaji Vašeg srca mogu biti sporiji ili brži od normalnog.

Ako ste zaboravili uzeti dozu Numienta

Uzmite je čim se sjetite osim ako uskoro nije vrijeme za uzimanje sljedeće doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Preostale doze uzmite u ispravno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Numient

Nemojte prestati uzimati ili mijenjati svoju dozu Numienta bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom čak i ako se osjećate bolje.

Nemojte prestati uzimati Numient iznenada

To može izazvati mišićne probleme, vrućicu i duševne promjene.

U slučaju bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako imate bilo koji od sljedećih simptoma tijekom liječenja Numientom, **odmah kontaktirajte svog liječnika:**

- krvarenje u želucu ili crijevima koje se može vidjeti kao krv u stolici ili tamna stolica
- alergijsku reakciju čiji znakovi uključuju koprivnjaču (urtikariju), svrbež, osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla. Ovo može izazvati poteškoće u disanju ili gutanju

- Vaši mišići postanu jako ukočeni ili se snažno trzaju, pojavilo se nevoljno drhtanje, uznemirenost, smetenost, vrućica, ubrzani puls ili izrazite promjene krvnog tlaka. To mogu biti simptomi neuroleptičkog malignog sindroma (NMS-a, rijetke teške reakcije na lijekove koji se primjenjuju za liječenje poremećaja središnjeg živčanog sustava) ili rabdomiolize (rijetkog teškog mišićnog poremećaja)

Druge moguće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj mučnine u želucu

Često (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- smanjenje težine
- vidjeti ili čuti stvari koje nisu stvarne, depresija, tjeskoba, izrazita pospanost (somnolencija), otežano zaspavanje i/ili spavanje, abnormalni snovi, smetenost, smanjene vještine pamćenja i razmišljanja
- uvijanje i ponavljajući pokreti ili abnormalno držanje uzrokovano nenamjernom kontrakcijom mišića (distonija), abnormalni nehotični pokreti (diskinezija), „on“ i „off“ fenomen (vrijeme kada Vaš lijek djeluje, a zatim više ne djeluje na kontrolu Vaših simptoma), pogoršanje Parkinsonove bolesti, abnormalno hodanje, omaglica, pretjerana omanjlost, trnci ili osjećaj bockanja u rukama i/ili nogama, nevoljno drhtanje, glavobolja
- nepravilan srčani ritam
- visok krvni tlak, abnormalno nizak krvni tlak kada se ustanete
- nedostatak zraka
- bol u trbuhu, zatvor, proljev, suha usta, povraćanje
- navale vrućine, pretjerano znojenje, osip
- grčevi mišića
- padovi
- oticanje ruku i/ili nogu
- bol u prsima koja nije izazvana srčanom bolešću
- gubitak snage, umor

Manje često (može se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- melanom (vrsta raka kože)
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- smanjeni apetit, povećana težina
- psihotične epizode, uznemirenost
- poremećaj kontrole impulsa (vidjeti u nastavku)
- napadaji iznenadnog nastupa sna, sindrom nemirnih nogu (neugodan osjećaj u nogama s porivom za pokretanje), otežano otvaranje usta, konvulzije
- dvostruki vid, proširene zjenice, zamagljen vid
- osjećaj jakog lupanja srca
- nesvjestica, krvni ugrušak ili upala krvne žile
- krvarenje u želucu ili crijevima, vrijed želuca ili dvanaesnika (peptička ulkusna bolest), otežano gutanje, loša probava, neobičan okus u ustima, osjećaj pečenja jezika, pretjerani vjetrovi ili plinovi
- alergijska reakcija koja može uključivati koprivnjaču (urtikariju), svrbež, osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje
- nemogućnost mokrenja
- opći osjećaj bolesti (malaksalost)
- povišena razina šećera, mokraćne kiseline i/ili jetrenih enzima u krvi
- abnormalni nalazi bubrežne funkcije i/ili krv u mokraći

Možete također imati sljedeće nuspojave:

- Nemogućnost odupiranja impulsu (porivu) za obavljanje određene radnje koja može biti štetna, što može uključivati:
 - snažan impuls za prekomjernim kockanjem usprkos teškim osobnim ili obiteljskim posljedicama
 - promijenjena ili pojačana spolna želja i ponašanje koje značajno zabrinjava Vas i druge, npr. pojačan seksualni nagon
 - nekontrolirano prekomjerno kupovanje ili trošenje
 - neumjerenost u jelu (uzimanje velikih količina hrane u kratkom vremenskom razdoblju) ili kompulzivno (prisilno) uzimanje hrane (uzimanje hrane u količini većoj nego što je uobičajeno i više od količine koja zadovoljava glad)

Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koje od tih ponašanja; on će razmotriti načine liječenja ili ublažavanja tih simptoma.

Sljedeće nuspojave također su prijavljene, ali nije poznata mogućnost njihovog nastanka:

- nizak broj krvnih stanica (bijele krvne stanice, trombociti)
- zlouporaba nekih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti
- pokušaj samoubojstva, osjećaj dezorijentiranosti, povećani seksualni osjećaji
- teški produljeni abnormalni pokreti očiju, Hornerov sindrom (spušteni kapak, uska zjenica i smanjeno znojenje na jednoj strani lica), trzanje kapka
- abnormalan obrazac disanja
- pretjerano stvaranje slina ili tamno obojena slina, škrgutanje zubima, štucanje
- gubitak kose, osip (uključujući težak osip pod nazivom Henoch-Schönleinova purpura), tamno obojeni znoj

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Numient

Lijek treba čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati lijek u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na boci nakon Rok valjanosti. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Nakon otvaranja boce, upotrijebite unutar 90 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Numient sadrži

- Djelatne tvari Numienta su levodopa i karbidopa
 - Svaka tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 95 mg/23,75 mg sadrži 95 mg levodope i 23,75 mg karbidope (u obliku monohidrata)
 - Svaka tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 145 mg/36,25 mg sadrži 145 mg levodope i 36,25 mg karbidope (u obliku monohidrata)
 - Svaka tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 195 mg/48,75 mg sadrži 195 mg levodope i 48,75 mg karbidope (u obliku monohidrata)
 - Svaka tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 245 mg/61,25 mg sadrži 245 mg levodope i 61,25 mg karbidope (u obliku monohidrata)
- Ostali sastojci su mikrokristalična celuloza, manitol, tartarična kiselina, etilceluloza, hipromeloza, natrijev škrobni glikolat, natrijev lauril sulfat, povidon, talk, metakrilna kiselina – metil metakrilat kopolimeri (1:1), metakrilna kiselina – metil metakrilat kopolimeri (1:2), trietil citrat, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat
- Sastojci u ovojnici tvrde kapsule su indigo karmin (E132) lake, žuti željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171) i želatina
- Sastojci u tinti su plava tinta SB-6018, šelak (E904), propilen glikol i indigo karmin (E132) lake

Kako Numient izgleda i sadržaj pakiranja

Numient je tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

95 mg/23,75 mg: tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Bijelo tijelo i plava kapa od 18 × 6 mm s otisnutim „IPX066“ i „95“ plavom tintom.

145 mg/36,25 mg: tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Svijetlo plavo tijelo i plava kapa od 19 × 7 mm s otisnutim „IPX066“ i „145“ plavom tintom.

195 mg/48,75 mg: tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Žuto tijelo i plava kapa od 14 × 8 mm s otisnutim „IPX066“ i „195“ plavom tintom.

245 mg/61,25 mg: tvrda kapsula s prilagođenim oslobađanjem.

Kapsule plavog tijela i plave kape od 23 × 9 mm s otisnutim „IPX066“ i „245“ plavom tintom.

Numient kapsule isporučuju se u plastičnim bocama sa sredstvom za upijanje vlage, dostupno u bocama od 25, 100 ili 240 tvrdih kapsula. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren