

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI FELÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Numient 95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Minden kapszula 95 mg levodopát és 23,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)

145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Minden kapszula 145 mg levodopát és 36,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)

195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Minden kapszula 195 mg levodopát és 48,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)

245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Minden kapszula 245 mg levodopát és 61,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

18 × 6 mm-es, alsó része fehér színű, felső része kék színű, „IPX066” és „95” kék színű jelöléssel ellátva.

145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

19 × 7 mm-es, alsó része világoskék színű, felső része kék színű, „IPX066” és „145” kék színű jelöléssel ellátva.

195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

24 × 8 mm-es, alsó része sárga színű, felső része kék színű, „IPX066” és „195” kék színű jelöléssel ellátva.

245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

23 × 9 mm-es, alsó része kék színű, felső része kék színű, „IPX066” és „245” kék színű jelöléssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Parkinson-kóros felnőtt betegek tüneti kezelése.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Numient-et körülbelül 6 óránként szájon át javasolt adagolni. A gyógyszer napi több mint 5 alkalommal történő adagolása nem ajánlott.

Mindegyik hatáserősségű kapszula önmagában vagy szükség szerint egyéb hatáserősségű kapszulákkal kombinációban is alkalmazható. A gyógyszer együttes alkalmazását más levodopát tartalmazó gyógyszerrel nem vizsgálták.

A kezelés megkezdésekor az adagolási javallatokat kell követni, majd az adagolást a klinikai válaszreakciónak megfelelően kell beállítani.

Kezdeti adag és titrálás levodopa kezelésben nem részesült betegeknél

A kezdő adag egy darab 95 mg levodopát és 23,75 mg karbidopát tartalmazó kapszula naponta háromszor, az első három napon. A kezelés 4. napjától kezdve az adag növelhető egy darab 145 mg levodopát és 36,25 mg karbidopát tartalmazó módosított hatóanyagleadású kemény kapszulára naponta háromszor.

A további dózisznövelést egyénre szabottan kell beállítani a klinikai válaszreakció alapján. A napi adagot gondos titrálással kell megállapítani. A betegeknek a tüneti kontroll eléréséhez és az olyan mellékhatások, mint például a dyskinesia és a hányinger kockázatának minimálisra csökkentéséhez a legalacsonyabb fenntartó adagot kell adni.

Levodopa kezelésben még nem részesült betegeknek adott 1170 mg-os levodopánál nagyobb teljes napi adag esetében korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre.

Egyéb levodopa/dopa-dekarboxiláz (DDC) inhibitor (karbidopa vagy benszerazid) azonnali hatóanyagleadású gyógyszereket szedő betegek átállítása Numient-re

A Numient farmakokinetikai jellemzőinek eredményeként a Numient dózisa és adagolási gyakorisága közvetlenül nem helyettesíthető más levodopa/DDC inhibitor azonnali hatóanyagleadású gyógyszerrel (lásd 5.2 pont).

Amikor a betegeket kezdetben átállítják az azonnali hatóanyagleadású levodopa/DDC inhibitor gyógyszerről a Numient-re, a kezdeti adagolás megállapításához az 1. táblázatban megadott adagolás-átállítási útmutatások ajánlottak.

1. táblázat: Útmutató az azonnali hatóanyagleadású (IR) levodopa/DDC inhibitor gyógyszerről Numient-re történő kezdeti átállításhoz Parkinson-kóros betegeknél.

A levodopa teljes napi adagja azonnali hatóanyagleadású levodopában/DDC inhibitorban (mg)	A Numient kezdeti teljes napi adagja (levodopa, mg-ban)	A Numient javasolt kezdeti adagja
400–549	855	3 kemény kapszula 95 mg/23,75 mg, naponta háromszor
550–749	1140	4 kemény kapszula 95 mg/23,75 mg, naponta háromszor
750–949	1305	3 kemény kapszula 145 mg/36,25 mg, naponta háromszor
950–1249	1755	3 kemény kapszula 195 mg/48,75 mg, naponta háromszor
≥ 1250	2340	4 kemény kapszula 195 mg/48,75 mg, naponta háromszor
	2205	vagy 3 kemény kapszula × 245 mg/61,25 mg, naponta háromszor

Amikor a betegeket kezdetben átállítják azonnali hatóanyagleadású levodopáról/DDC inhibitorról és a katekol-O-metiltranszferáz (COMT) inhibitorokról (például entakaponról) Numient-re, a kezdeti adagolás megállapításához a 2. táblázatban megadott adagolás-átállítási útmutatások ajánlottak.

2. táblázat: Útmutató az azonnali hatóanyagleadású levodopáról/DDC inhibitorról és katekol-O-metiltranszferáz (COMT) gátlókról (például entakaponról) Numient-re történő kezdeti átállításhoz Parkinson-kóros betegeknél

A levodopa teljes napi adagja a levodopa, DDC inhibitor, entakapon készítményben	A Numient kezdeti teljes napi adagja (levodopa, mg-ban)	A Numient javasolt kezdeti adagja
400–549	1140	4 kemény kapszula 95 mg/23,75 mg, naponta háromszor
550–749	1470	2 kemény kapszula 245 mg/61,25 mg, naponta háromszor
750–949	1755	3 kemény kapszula 195 mg/48,75 mg, naponta háromszor
950–1249	2205	3 kemény kapszula 245 mg/61,25 mg, naponta háromszor
≥ 1250	2940	4 kemény kapszula 245 mg/61,25 mg, naponta háromszor

Amikor a betegeket levodopa/DDC inhibitor gyógyszerekről Numient-re állítják át, a kellő tüneti kontroll fenntartásához az adagot be kell állítani. Az adagolás gyakorisága napi háromszori alkalomról legfeljebb napi öt alkalomra módosítható, ha nem sikerül fenntartani a megfelelő tüneti kontrollt. Előrehaladott Parkinson-kóros betegekkel folytatott vizsgálatokból korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 2450 mg levodopánál és 612,5 mg karbidopánál magasabb dózist tartalmazó Numient adagok alkalmazásáról.

A Numient-ből származó levodopa végső teljes napi adagja mintegy kétszerese az azonnali hatóanyagleadású tablettákból származó levodopa végső teljes napi adagjának, míg a Numient-ből származó levodopa végső teljes napi adagja mintegy háromszorosa a levodopa/DDC inhibitor/entakapon kombinációjából származó levodopa végső teljes napi adagjának.

Betegek átállítása kifejezetten egyéb levodopa/DDC inhibitor módosított hatóanyagleadású gyógyszerekről Numient-re

Jelenleg egyéb levodopa/DDC inhibitor módosított hatóanyagleadású gyógyszerekkel kezelt betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a Numient-re történő átállítást illetően. Előfordulhat, hogy a Numient-fenti 1. táblázatban ismertetett kezdeti, teljes napi adagját körülbelül 30%-kal kell csökkenteni a kifejezetten levodopa/DDC inhibitor módosított hatóanyagleadású gyógyszerekről Numient-re átállított betegek esetében.

Fennmaró adagolás

Mivel a Parkinson-kór progresszív betegség, időszakos klinikai értékelések elvégzése ajánlott. A kezelést egyedileg, az egyes betegeknél elérni kívánt terápiás válasz alapján kell beállítani.

Egyéb gyógyszerkészítmények hozzáadása a Parkinson-kór kezeléséhez

A módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa együtt adható más, a Parkinson-kór kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel. Szükség lehet azonban dózismódosításra (lásd 4.5 pont).

A kezelés megszakítása

A dóziscsökkentés és a levodopa/karbidopa tartalmú gyógyszerkerek elvonása szörványos esetekben neuroleptikus malignus szindrómára (NMS) emlékeztető tünetegyüttesel társult. A beteget fokozott megfigyelés alatt kell tartani, ha a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszer hirtelen csökkentésére vagy leállítására van szükség, különösen akkor, ha a beteg antipszichotikumokat kap (lásd 4.4 pont).

Ha általános anesztéziára van szükség, a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kapszulás gyógyszer adagolása addig folytatódhat, amíg a betegnek megengedik, hogy szájon át gyógyszert vegyen be. Ha a kezelést ideiglenesen le kell állítani, a szokásos adagolást kell alkalmazni, miután a beteg már képes bevenni a szájon át szedhető gyógyszert.

Idősek

A módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszer adagját idős betegeknél nem szükséges módosítani.

Vesekárosodás

A veseműködés hatása a levodopa/karbidopa clearance értékre korlátozott (lásd 5.2 pont). A Numient-et vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A gyógyszer körütekintő alkalmazása javasolt súlyos vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A Numient-et májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A gyógyszer körütekintő alkalmazása javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Numient biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Numient-et egy pohár vízzel kell bevenni, étellel vagy étkezéstől függetlenül. A magas zsír- és kalóriatartalmú ételek két órával késleltetik a levodopa felszívódását. A magas fehérjetartalmú ételek továbbá gyengíthetik a klinikai választ, mivel csökkentik a levodopa felszívódását (lásd 4.5 pont). Ezért a Numient-et nem szabad egyazon időben bevenni magas fehérjetartalmú ételekkel. A módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszerkészítmény hatásának fenntartása érdekében a módosított hatóanyagleadású kemény kapszulát egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni vagy összetörni. Ha a betegnek nehézséget okoz a kapszulák lenyelése, a gyógyszert úgy is beveheti, hogy kinyitja a kapszulát, és annak egész tartalmát kis mennyiségű (pl.: 2 evőkanálnyi) puha ételben, például almapürében, joghurtban vagy pudingban elkeveri. A gyógyszer és az étel keverékét teljes egészében és azonnal, rágás nélkül kell lenyelni, és nem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából. Nem zárható ki, hogy melegítés hatására megváltoznak a gyógyszer tulajdonságai. Ezért a gyógyszert nem szabad melegíteni és nem adható meleg ételhez.

A vas-szulfátot tartalmazó készítményeket a levodopától/karbidopától külön kell alkalmazni, olyan módon, hogy az alkalmazások között a lehető leghosszabb idő teljen el (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szűkzugú glaukóma
- Phaeochromocytoma.
- Egyidejű alkalmazás nem szelektív monoamin-oxidáz (MAO) gátlókkal. Ezeknek a gátlóknak a szedését legalább két héttel a kezelés megkezdése előtt abba kell hagyni (lásd 4.5 pont).
- A kórelőzményben szereplő neuroleptikus malignus szindróma (NMS) és/vagy nem traumás eredetű rhabdomyolysis

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Központi idegrendszeri hatások és mentális zavarok

Aluszékonyság és hirtelen elalvási epizódok

A levodopa aluszékonysággal és hirtelen elalvási epizódokkal jár (lásd 4.7 pont). A napi tevékenység során – egyes esetekben minden előzetes figyelmeztető jel nélkül – fellépő hirtelen elalvási epizódok nagyon ritkán fordultak elő. A betegeket ennek lehetőségéről tájékoztatni kell, és figyelmeztetni kell, hogy a kezelés ideje alatt fokozott körültekintéssel vezessenek gépjárművet, illetve kezeljenek gépeket (lásd 4.7 pont). Azok a betegek, akik álmoságot észleltek, és/vagy hirtelen elalvási epizódjuk volt, nem vezethetnek gépjárművet, és nem kezelhetnek gépeket. Ezen az óvintézkedésen kívül az adag csökkentése, sőt a kezelés abbahagyása is megfontolandó.

Neuroleptikus malignus szindróma (NMS)

A dóziscsökkentés és a levodopa/karbidopa gyógyszerek elvonása esetén szórványos esetekben NMS-re emlékeztető tünetegyüttesről számoltak be. Az NMS egy életveszélyes szindróma, amelyre láz vagy hyperthermia jellemző, és rhabdomyolysisse hozható összefüggésbe. Neurológiai tünetekről, köztük izommerevségről, akaratlan mozgásokról megváltozott tudatállapotról, mentális állapot változásáról; egyéb zavarokról, mint például autonóm diszfunkcióról, tachycardiáról, tachypnoeáról, izzadásról, hyper- vagy hypotensioról; laboratóriumi eredményekről, például emelkedett kreatinin-foszfokináz-szintről, leukocytosisoról, myoglobínuriáról és emelkedett szérum myoglobinszintről számoltak be. Ezért a betegeket a levodopa/karbidopa adag hirtelen csökkentésekor vagy leállításakor gondosan monitorozni kell, különösen akkor, ha a beteg antipszichotikumokat kap (lásd 4.2 pont).

Mentális zavarok

A betegek a levodopa kezelés során vagy a levodopa megkezdése vagy dózisének emelése után új vagy súlyosbodó mentális állapot- és magatartászavarokat észlelhetnek, amelyek súlyosak lehetnek, ideértve akár a pszichotikus vagy öngyilkos magatartást is. Ez a gondolkodási és magatartászavar egy vagy több különböző megnyilvánulásból, többek között szorongásból, depresszióból, paranoid gondolatokból, téveszmékből, hallucinációkból, zavartságból, pszichotikus magatartásból, tájékozódási zavarból, agresszív viselkedésből, izgatottságból vagy delíriumból állhat.

Azokat a betegeket, akik erős pszichotikus zavarban szenvednek vagy kórelőzményükben pszichotikus zavar szerepel, a súlyosbodó pszichózis kockázata miatt körültekintően kell levodopával/karbidopával kezelni. Emellett a pszichózis kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek súlyosbíthatják a Parkinson-kór tüneteit és csökkenthetik a levodopa/karbidopa hatásosságát. Antipszichotikumok egyidejű alkalmazásakor gondosan monitorozni kell a Parkinson-kór motoros tüneteinek esetleges súlyosbodását, különösen D2-receptor antagonisták alkalmazása esetén (lásd 4.5 pont).

Impulzus kontroll zavarok

A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell az impulzus kontroll zavarok kialakulását. A betegek és gondozók figyelmét fel kell hívni arra, hogy az impulzus kontroll zavarok viselkedési tünetei, köztük a kóros játékszenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, kényszeres költekezés vagy vásárlás, falási rohamok és kényszeres evés, valamint dopamin szabályozási zavar szindróma alakulhat ki a dopamin agonistákkal és/vagy egyéb levodopát tartalmazó dopaminerggel kezelt betegeknél. Ilyen tünetek kialakulásakor a kezelés felülvizsgálata javasolt.

Mozgászavarok

A levodopát tartalmazó gyógyszerek mozgászavarokat okozhatnak, amely miatt szükségessé válhat a kezelés módosítása. A karbidopa lehetővé teszi, hogy több levodopa jusson az agyba, és több dopamin termelődjön, ezáltal növelve bizonyos központi idegrendszeri mellékhatások, köztük a mozgászavar kockázatát. A betegeknél javasolt monitorozni a mozgászavar kialakulását és fejlődését, és a levodopa/karbidopa adagjait ennek megfelelően módosítani kell.

Orthostaticus hypotensio

A levodopa/karbidopa orthostaticus hypotensiót okozhat. A levodopa/karbidopa körültekintően alkalmazandó olyan gyógyszerekkel, például vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt, amelyek orthostaticus hypotensiot okozhatnak.

Glaukóma

A krónikus nyílt szemzugú glaukómában szenvedő betegek körültekintően kezelendők levodopával/karbidopával feltéve, hogy a szemelnyomás jól kontrollált, és a kezelés során a betegnél gondosan monitorozzák a szemelnyomás változásait.

Melanoma

Az epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy Parkinson-kóros betegeknél magasabb (2 - kb. 6-szor magasabb) a kockázata a melanoma kialakulásának, mint az átlagpopulációnál. Nem egyértelmű, hogy a megfigyelt nagyobb kockázat a Parkinson-kórnak vagy egyéb tényezőknek, például a Parkinson-kór kezelésére használt gyógyszereknek tulajdonítható-e.

A fenti okok miatt javasolt, hogy a betegek és a kezelőorvosok gyakran és rendszeresen ellenőrizzék a melanómák kialakulásának tüneteit a levodopa/karbidopa alkalmazása esetén, különösen azoknál a betegeknél, akiknek gyanús, nem diagnosztizált bőrelváltozásai vannak, illetve kórelőzményükben melanoma szerepel. Ajánlatos, hogy megfelelően képzett személyek (pl. bőrgyógyászok) rendszeres időközönként bőrvizsgálatot végezzenek.

Laboratóriumi vizsgálatok

Hosszú ideig tartó levodopa/karbidopa kezelés esetén csökkent hemoglobín- és hematokritértéket figyeltek meg. A kiterjesztett terápia alatt javasolt rendszeres időközönként kivizsgálni a máj, a vérképző szervek, a szív- és érrendszer és a vese működését.

A levodopa/karbidopa készítmények álpozitív teszteredményeket okozhatnak a ketontestek vizsgálatakor, ha a ketonuria meghatározásához tesztcsíkot használnak. Ezt a reakciót nem változtatja meg a vizeletminta forralása sem. Ha a glükózúria meghatározásához glükóz-oxidáz módszereket használnak, az álnegatív eredményeket adhat.

Speciális betegpopulációk

A levodopát/karbidopát tanácsos körültekintően adagolni olyan betegeknél, akik ischaemiás szívbetegségben, súlyos szív- és érrendszeri vagy tüdőbetegségben, asthma bronchialeban, vese-, máj- vagy

endokrin betegségben szenvednek, illetve akiknek kórelőzményében peptikus fekély (tápcsatorna felső szakaszából eredő vérzés lehetősége miatt) és görcsrohamok szerepelnek.

A levodopát/karbidopát óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében myocardialis infarctusból visszamaradt pitvari, nodális vagy kamrai ritmuszavar szerepel. Ezeknél a betegeknél a kezdeti dózisbeállítás időszaka alatt különös gonddal kell monitorozni a szív működését.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Monoamin-oxidáz gátlók

A nem szelektív monoamin-oxidáz gátlók alkalmazását a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kapszulás gyógyszerkészítménnyel végzett kezelés elkezdése előtt legalább 2 héttel abba kell hagyni (lásd 4.3 pont).

A Numient szedhető egyidejűleg egy szelektív MAO-B gátló, mint például a szelegilin és a rizagilin javasolt adagjával. Szükség lehet a levodopa adagjának a csökkentésére, ha a kezelést szelektív MAO-B-gátlóval egészítik ki. A betegeknél a tüneti kontroll eléréséhez és a mellékhatások minimálisra csökkentéséhez a legalacsonyabb fenntartó adagot kell kapniuk. Van felismert gyógyszerkölsönhatás a levodopa és a MAO-B gátlók között, amely potenciálja a levodopa hatásait. A kombináció súlyos orthosztatikus hypotensioval járhat együtt.

Lehet, hogy a levodopa dózist csökkenteni kell, amikor B típusra szelektív MAO-gátlót adnak hozzá. A betegeket a tünetek kontrollálásához és a mellékhatások minimálisra csökkentéséhez szükséges legalacsonyabb dózison kell tartani.

Dopamin D2-receptor antagonisták, benzodiazepinek és izoniazid

A dopamin D2 receptor antagonisták (pl. fenotiazinek, butirofenonok, riszperidon), benzodiazepinek és az izoniazid csökkenthetik a levodopa terápiás hatását. Az ilyen gyógyszereket levodopával/karbidopával együtt szedő betegeket gondosan meg kell figyelni, hogy nem csökken-e a terápiás hatás.

Triciklusos antidepresszánsok

A triciklikus antidepresszánsok és a levodopa/karbidopa egyidejű alkalmazásakor ritkán számoltak be mellékhatásokról, ideértve a hipertóniát és a mozgászavart is.

Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek

Tünetekkel járó posturális hypotensio fordult elő, ha a már bizonyos vérnyomáscsökkentőket szedő betegek kezelését levodopa- és dekarboxiláz-gátló kombinációjával egészítették ki. Ezzel a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszerkészítménnyel végzett kezelés dózistitralási időszakában szükségessé válhat a vérnyomáscsökkentő gyógyszer dózisának módosítása.

Antikolinerg hatású szerek

Az antikolinerg gyógyszerek szinergikusan működhetnek együtt a levodopával a remegés enyhítése érdekében. Egyidejű alkalmazásuk azonban az akaratlan motoros zavarok súlyosbodását okozhatja. A késleltetett felszívódás miatt az antikolinerg gyógyszerek gyengíthetik a levodopa hatását. Szükség lehet a levodopa dózisának a módosítására.

Fentoin és papaverin

Ritkán beszámoltak arról, hogy a fentoin és a papaverin visszafordítja a levodopának a Parkinson-kórra gyakorolt jótékony hatásait. Az ilyen gyógyszereket levodopával/karbidopával együtt szedő betegeket gondosan meg kell figyelni, hogy nem marad-e el a terápiás hatás.

Katekol-O-metiltranszferáz (COMT) gátlók

A módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kapszula és a COMT-gátlók, mint például az entakapon együttes alkalmazásának a hatásait nem vizsgálták. Entakapon hozzáadása a levodopához/karbidopához 30%-kal növeli a levodopa biohasznosulását. COMT-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén szükség lehet a levodopa/karbidopa kapszulás gyógyszer adagjának csökkentésére.

Vastartalmú sók

A levodopa/karbidopa és a vas-sók vagy a vas-sókat tartalmazó multivitaminok csak óvatosan alkalmazhatók együtt. A vas-sók levodopával és karbidopával kelátokat képezhetnek. A vas-szulfátot tartalmazó készítményeket és a levodopát/karbidopát külön kell alkalmazni, olyan módon, hogy az alkalmazások között a lehető leghosszabb idő teljen el (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatás alkohollal

A Numient-nek legfeljebb 40%-os térfogatarányú (v/v) alkohollal való együttes alkalmazása *in vivo* nem eredményezi a levodopa vagy karbidopa hirtelen, nem tervezett felszabadulását („dózisdömping”).

Kölcsönhatás étellel

Egészséges felnőtteknél a Numient szájon át történő alkalmazása magas zsír- és kalóriatartalmú étel után a levodopa C_{max} értéket 21%-ra csökkentette, míg a levodopa teljes felszívódásának mértéke (AUC_{inf}) hasonló volt (13%-kal növekedett), mint az éhgyomorral történő alkalmazáskor megfigyelt érték (lásd 5.2 pont). A magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú ételek adása akár 2 órával késlelteti a levodopa felszívódását (lásd 4.2 pont).

A módosított hatóanyagleadású kemény kapszula tartalmának kis mennyiségű (pl. 2 evőkanálnyi) puha ételben, például almapürében, joghurtban vagy pudingban elkeverve történő alkalmazását követően a levodopa felszívódásának sebessége és mértéke hasonló volt, mint az éhgyomorral történő alkalmazáskor megfigyelt érték.

Mivel a levodopa és bizonyos aminosavak versengenek egymással, a magas fehérjetartalmú ételek csökkenthetik a levodopa felszívódását.

A levodopa és karbidopa hatása más gyógyszerek metabolizmusára

A levodopa és karbidopa gátló vagy indukáló hatását nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A levodopa/karbidopa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Numient alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha az anya számára mutatózó előnyök felülmúlják a magzatot fenyegető kockázatokat.

Szoptatás

A karbidopa kiválasztódik a patkányok anyatejében, de nem ismeretes, hogy a karbidopa vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Egyetlen Parkinson-kóros, szoptató nővel végzett vizsgálatban a levodopának a humán anyatejbe történő kiválasztódásáról számoltak be. A levodopának/karbidopának vagy

metabolitjaiknak az újszülött gyermekre/csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez elégtelen mennyiségű információ áll rendelkezésre. A Numient alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a levodopa vagy karbidopa készítménynek az emberi termékenységre gyakorolt hatásairól. A levodopának a termékenységre gyakorolt hatását egerekkel végzett vizsgálatokban értékelték (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Levodopa nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Bizonyos mellékhatások, mint például az aluszékonyság és szédülés, amelyekről ezzel a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kapszula gyógyszerkészítménnyel kapcsolatban számoltak be, befolyásolhatják néhány beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Azokat a betegeket, akik ezzel a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kapszula gyógyszerkészítménnyel kezelnek, és álmoságot és/vagy hirtelen elalvási epizódokat észlelnek, figyelmeztetni kell, hogy mindaddig tartózkodjanak a gépjárművezetéstől és az olyan tevékenységektől, amelyeknél az éberség romlása saját magukat vagy másokat súlyos sérülés kockázatának vagy életveszélynek teheti ki (pl. gépek kezelése), amíg az ilyen visszatérő epizódok és az aluszékonyság meg nem szűnnek (lásd még a 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Numient-tel kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások az alábbiak voltak: egyenként a betegek megközelítőleg 12%-ánál előforduló hányinger; szédülés; fejfájás és dyskinesia; és a betegek megközelítőleg 6%-ánál előforduló álmatlanság. A Numient-tel végzett klinikai vizsgálatokban súlyos mellékhatásokról, például gastrointestinalis vérzésről (nem gyakori) és allergiás ödémáról (nem gyakori) számoltak be. A levodopa/karbidopa gyógyszerek alkalmazása esetén neuroleptikus malignus szindrómára és rhabdomyolysisre emlékeztető tünetegyüttes fordulhat elő, habár Numient-tel végzett klinikai vizsgálatokban nem azonosítottak ilyen eseteket.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszerek és előfordulási gyakoriság szerint csoportosítva vannak felsorolva (3. táblázat). A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: Mellékhatások

	A Numient klinikai fejlesztése során megfigyelt mellékhatások			
Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert ^{a)}
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat)			Melanoma (lásd 4.4 pont)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Vérszegénység	Agranulocytosis, thrombocytopenia, leukopenia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Súlycsökkenés	Csökkent étvágy, súlygyarapodás	
Pszichiátriai kórképek		Kognitív zavar, zavart állapot hallucináció, depresszió (lásd 4.5 pont), szorongás, különös álmok, álmatlanság	Pszichotikus epizód, impulzus kontroll zavar (lásd 4.4 pont), izgatottság	Öngyilkossági kísérlet (lásd 4.4 pont), tájékozódási zavar, dopaminerg szabályozási zavar szindróma, eufória, fokozott libidó
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Dystonia, „on-off” jelenség, dyskinesia, aluszékonyság, járászavar, szédülés, a Parkinson-kór súlyosbodása, paraesthesia, fejfájás, tremor	Görcsrohamok, hirtelen elalvás (lásd 4.4 pont), szájjár, nyugtalan láb szindróma	Neuroleptikus malignus szindróma (lásd 4.3 és 4.4 pontok), ataxia
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Homályos látás, diplopia, mydriasis,	Oculogyriás krízisek, latens Horner-szindróma aktiválódása, blefarospasmus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívrítmuszavar ^{c)} (lásd 4.4 pont)	Palpitációk	
Érbetegségek és tünetek		Orthostaticus hypotensio (lásd 4.4 és 4.9 pont), hypertonia (lásd 4.5 pont)	Ájulás, thrombophlebitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Nehézlégzés		Rendellenes légzési minta, rekedtség
Emésztőrendszeri betegségek és	Hányinger	Hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, szájszárazság,	Gastrointestinalis vérzés, peptikus fekély	Sötét nyál, fogcsikorgatás,

tünetek		hányás	(lásd 4.4 pont), dysphagia, dyspepsia, dysgeusia, glossodynia, puffadás	csuklás, nyálfolyás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Hőhullámok, túlzott verejtékezés, kiütés (lásd 4.3 pont)	Allergiás ödéma, viszketés (lásd 4.3 pont)	Henoch-Schönlein purpura, csalánkiütés (lásd 4.3 pont), hajhullás, exanthema, sötét színű verejték
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vizeletretención	Sötét színű vizelet, vizelet inkontinencia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				Priapizmus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Elesés, perifériás ödéma, anginás mellkasi fájdalom, asthenia, fáradtság	Roszcullét	Rekedtség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			Emelkedett AST, ALT, LDH, bilirubin, vércukorszint, kreatinin, húgysav, alacsonyabb hemoglobínérték és hematokrit, véres vizelet	Emelkedett karbamid-nitrogén, alkalikus-foszfátáz; pozitív Coomb-teszt; leukocyták és baktériumok a vizeletben

a) A Numient klinikai fejlesztése során nem megfigyelt, de más levodopa/karbidopa gyógyszerek alkalmazása esetén jelentett mellékhatások.

b) Összetett kifejezés, mint például a pitvarfibrilláció, pitvarlebegés, atrioventriculáris blokk, Tawara-szár blokk, sick sinus szindróma, bradycardia és tachycardia

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hirtelen elalvás

A Numient aluszékonysággal és nagyon ritkán nappali aluszékonysággal és hirtelen elalvási epizódokkal társul.

Impulzus kontroll zavarok

Kóros játékszenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, kényszeres költekezés vagy vásárlás, falási rohamok és kényszeres evés, valamint dopamin szabályozási zavar szindróma alakulhat ki dopamin agonistákkal és/vagy egyéb, levodopát tartalmazó dopaminergekkel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Laboratóriumi eredmények

Levodopa/karbidopa kezelést kapó betegeknél nagyon ritkán beszámoltak tévesen diagnosztizált phaeochromocytoma esetéről is. A levodopa vagy levodopa/karbidopa kezelést kapó betegeknél a plazma és vizelet katekolamin- és azok metabolitjai szintjeinek értelmezésekor körültekintően kell eljárni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan monitorozni lehessen. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek és jelek

A levodopa/DDC-gátló túladagolás akut tünetei várhatóan a túlzott mértékű dopaminerg stimulációból származnak. Néhány grammos adag központi idegrendszeri zavarokat eredményezhet, megnövelheti a szív- és érrendszeri zavarok (pl. a hypotensio, sinus tachycardia) valószínűségét, és nagyobb dózisok esetén sokkal súlyosabb pszichiátriai problémákat eredményezhet. A levodopa túladagolása a dopaminerg túlstimulálás másodlagos következményeként szisztémás szövödményekkel járhat.

Kezelés

A levodopa/DDC készítmények akut túladagolásának ellátása azonos a levodopa akut túladagolásának ellátásával. A piridoxin nem alkalmas a kombinált gyógyszer hatásainak megfordítására. EKG monitorozást kell kezdeni, és a beteget gondosan megfigyelni kell a ritmuszavarok lehetséges kialakulása miatt. Amennyiben szükséges, a betegnek megfelelő antiarrhythmás kezelést kell adni. További kezelésről a klinikai javallatok vagy az országos toxikológiai központ (ha van ilyen) utasításai szerint kell gondoskodni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Parkinson-kór elleni gyógyszerek, dopaminerg szerek, ATC kód: N04BA02

Hatásmechanizmus

A levodopa a dopamin előanyaga, és dopaminpótló kezelésként adják a Parkinson-kór kezelése során.

A karbidopa perifériás aromás aminosav dekarboxiláz-gátló. Ez megakadályozza a levodopa dopaminná való metabolizmusát a perifériás vérkeringésben, biztosítva, hogy a dózis nagyobb arányban juthasson el az agyba, ahol a dopamin kifejti a terápiás hatását. Karbidopával való együttes adagolása esetén alacsonyabb levodopa dózis alkalmazható, ami csökkenti a perifériás mellékhatások előfordulási gyakoriságát és súlyosságát.

Farmakodinámiás hatások

Ha a levodopát szájon át alkalmazzák, gyorsan dopaminná dekarboxilálódik az extracerebrális szövetekben, ezért a beadott dózisnak csak egy kis része szállítódik át változatlanul a központi idegrendszerbe. Emiatt magas levodopa dózisokra van szükség a megfelelő terápiás hatás eléréséhez, és ez gyakran szédüléssel és egyéb mellékhatásokkal járhat együtt, amelyek közül néhány az extracerebrális szövetekben képződött dopaminnak tulajdonítható.

A karbidopa gátolja a levodopa perifériás dekarboxilációját. Nem lép át a vér-agy gáton, és nem befolyásolja a levodopa metabolizációját a központi idegrendszerben. Mivel dekarboxiláz-gátló aktivitása az extracerebrális szövetekre korlátozódik, a karbidopa levodopával való együttes alkalmazása lehetővé teszi, hogy nagyobb mennyiségű levodopa jusson az agyba. A karbidopa hozzáadása a levodopához csökkenti a levodopa dekarboxilációja miatti perifériás hatásokat (hányinger, hányás). A karbidopa azonban nem csökkenti a levodopa központi idegrendszert hatásai által okozott mellékhatásokat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Levodopa kezelésben még nem részesült Parkinson-kóros betegek

APEX-PD

A Numient hatásosságát 38,1 korai stádiumú Parkinson-kóros beteggel végzett, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, rögzített dóziszú, párhuzamos csoportos, 30 hetes klinikai vizsgálatban állapították meg, akiknél a betegség medián időtartama 1 év volt, és korábban korlátozott mértékben vagy egyáltalán nem kezelték őket levodopával és dopamin agonistákkal. A betegek a vizsgálat alatt változatlan dózisban folytatták a Parkinson-kór elleni gyógyszerek egyidejű szedését. Az alkalmas betegeket (1:1:1:1 arányban) randomizálták placebo vagy a három rögzített levodopa/karbidopa dózis (145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg, vagy 390 mg/97,5 mg) egyikének naponta háromszor történő szedésére. A betegek nem kaphattak kiegészítésként levodopát vagy katekol-O-metiltranszferáz (COMT) gátlókat. A módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszert kapó betegek a kezelést 95 mg levodopa/23,75 mg karbidopa dózissal kezdték, naponta háromszor. A dózist a 4. naptól kezdve emelték, és a legnagyobb céldózist (390 mg levodopa/97,5 mg karbidopa naponta háromszor a 22. napon érték el).

Az elsődleges hatásossági végpont az Egységesített Parkinson-kór értékelő skála (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) II. része (mindennapi tevékenységek) pontszámának plusz a III. rész motoros pontszámának a kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása volt a 30. héten vagy a kezelés idő előtti befejezésekor. Mindhárom módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kezelés statisztikailag szignifikánsan hatásosabb volt a placebohoz képest az elsődleges paraméterre (4. táblázat).

4. táblázat: Az UPDRS II. része plusz a III. része pontszámának átlagos változása a kiindulási értékhez képest a 30. héten (vagy az idő előtti befejezésekor) levodopa kezelésben még nem részesült, Parkinson-kóros betegeknél (APEX-PD)

Átlagos UPDRS pontszám (II. rész és III. rész) ^{a)}			
Kezelés	Kiindulási érték ^{b)}	30. hét (vagy idő előtti befejezés)	Változás a kiindulási értékhez képest a 30. héten (vagy idő előtti befejezésekor) ^{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) Az UPDRS esetében a nagyobb pontszámok súlyosabb zavart jeleznek

b) Minden érték a kezelni szándékozott populációból származó azon 361 betegen alapul, akik érvényes vizsgálat végi értékkel rendelkeznek

c) A negatív számok a kiindulási értékhez viszonyított javulást jelzik

d) Naponta háromszor

e) A p-érték kisebb mint 0,05 a placebohoz képest

Előrehaladott-Parkinson-kóros betegek

Az előrehaladott stádiumú Parkinson-kóros betegeknek értékelték a Numient hatásosságát és biztonságosságát 2 kettős-vak, aktívkontrollos vizsgálatban: párhuzamos ADVANCE-PD vizsgálat (IPX066-B09-02 vizsgálat; 22 hét) és keresztezett elrendezésű ASCEND-PD vizsgálat (IPX066-B09-06 vizsgálat 1. rész; 11 hét).

Mindkét vizsgálatban az elsődleges végpont az éber órák alatti „off” idők százaléka volt. A fő másodlagos végpontok közé tartozott az „off” idő, az „on” idő nyugtalanító dyskinesia nélkül és az UPDRS II+III. rész pontszáma. Az ADVANCE-PD vizsgálatban értékelték a klinikai változás összbenyomását is.

ADVANCE-PD

Az ADVANCE-PD vizsgálat egy 22 hetes vizsgálat, amely 3 hetes vizsgálat előtti azonnali hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kezelés dózisbeállításából áll egy 6 hetes Numient-re való átállást megelőzően. Ezután a betegeket egy kettős-vak, 13 hetes vizsgálati kezelési időszakban valamelyik optimalizált azonnali hatóanyagleadású levodopa/karbidopa kezelésre vagy Numient-re randomizálták. Összesen 471 bevont betegnél kapta a legalább napi 400 mg-os stabil, fenntartó levodopa adagot a vizsgálatba való belépés előtt. Az egyidejűleg alkalmazott Parkinson-kór elleni gyógyszerek dózisát stabilan tartották. A betegeket vagy Numient vagy pedig egy azonnali hatóanyagleadású levodopa/karbidopa komparátor gyógyszer szedésére randomizálták a beállítási vagy átállítási időszakok során megállapított dózisban. A betegek a vizsgálat során nem kaphattak kiegészítésül levodopa/karbidopa vagy katekol-O-metiltranszferáz (COMT) gátló készítményeket. Összesen 393 beteget randomizáltak (átlagéletkoruk 63,2 év; 65%-uk férfi).

ASCEND-PD

Az ASCEND-PD vizsgálat egy randomizált, kettős vak, 2 kezeléssel, 2 periódusú, keresztezett elrendezésű vizsgálat volt, amelybe 110 beteget választottak be, akik legalább napi 400 mg levodopát tartalmazó levodopa/karbidopa/entakapon (LCE) változatlan adagolású fenntartó dózist kaptak. A minimális adagolási gyakoriság legalább 4 hétig a napi négyszeri adag volt, a vizsgálatba való belépéskor. A betegek a vizsgálat alatt változatlan dózisban folytatták a Parkinson-kór elleni gyógyszerek egyidejű szedését. Az LCE adagolását egy 6 hetes időszakon keresztül Numient-re állították át. Ezen dózisátállítást követően 91 beteget (átlagéletkor 64,1; 75%-uk férfi) randomizáltak Numient-re, amit a vizsgálat előtti LCE adása követett, vagy fordítva. Az összes hatásossági adat alapja az a 84 beteg, akik befejezték a vizsgálatot, kivéve a betegnapló adatokat, amely 83 betegen alapul. Minden kettős-vak vizsgálati időszak 2 hétig tartott, minden beteg nyílt elrendezésben Numient kezelést kapott 1 hétig.

A randomizált betegeknek a leggyakrabban feljegyzett, egyidejűleg alkalmazott Parkinson-kór elleni gyógyszerek dopaminagonisták (64%) és MAO-gátlók (37%) voltak.

Eredmények

A főbb vizsgálati eredmények az 5. táblázatban vannak összefoglalva.

5. táblázat: A vizsgálatok főbb eredményei előrehaladott Parkinson-kórban

Vizsgálat	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (keresztezett)	
Betegek száma				
A vizsgálatba belépett betegek száma	471		110	
Átállított betegek száma	450		110	
Randomizált betegek száma	393		91	
A vizsgálatot befejező betegek száma	368		84	
Randomizált betegek jellemzői				
Kor [év (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
A Parkinson-kór időtartama [év (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Eredmények				
Vizsgálati karok	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dózis (mg), medián (tartomány)	1330 (570; 5390)	800 (400; 2000)	1495 (735; 4900)	600 (400; 1600)
„Off” idő százaléka				
Kiindulás, átlag	36,9%	36,0%	36,1%	
Végpont, átlag	23,8%	29,8%	24,0%	32,5%
Különbség (95%-os CI)	-5,8% (-8,8; -2,7)		-8,6% (-12,4; -4,7)	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
„Off” idő (óra)*				
Kiindulás, átlag	6,1	5,9	5,9	
Változás a végpontnál	-2,2	1,0	-2,1	-0,7
Különbség (95%-os CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
„On” idő nyugtalanító dyskinesia nélkül (óra)*				
Kiindulás, átlag	10,0	10,1	9,8	
Változás a végpontnál	+1,2	+0,8	+1,5	+0,1
Különbség (95%-os CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-érték	0,0002		< 0,0001	
UPDRS_{II-III} pontszám				
Kiindulás, átlag	32,3	32,4	32,0	
Változás a végpontnál	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Különbség (95%-os CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-érték	< 0,0001		0,0233	
Responder analízis				
≥ 1 óra javulás az „off” időben (95%-os 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-érték	< 0,0001		0,0094	
CGI-C sokat javult (95%-os CI)	40,0% (33,2; 46,8)	13,7% (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-érték	< 0,0001		N/A	

Rövidítések: CGI-C: klinikai változás összbenyomása a kiindulástól; CI: konfidenciaintervallum; IR: azonnali hatóanyagleadású; LCE:

Levodopa/karbidopa/entakapon; L-dopa†: Levodopa/karbidopa; LS: legkisebb négyzetek; PD: Parkinson-kór; SD: szórás; N/A: nincs adat; óra: óra; év: év.

*Az-ADVANCE-PD vizsgálatban a vizsgálat végéhez kovariancia elemzési (ANCOVA) modellt használtak a kezelés és a vizsgálati központok esetén fő hatásokként, és kovariánsként vizsgálati központ és kiindulás szerinti interakciós feltételt a kezeléshez.

Az ASCEND-PD vizsgálatban az adatokat standard kevert-modellű variancia elemzéssel elemezték. Fix hatások voltak a kezelés, a szekvencia és az időszak, random hatások voltak az alanyokon belüli és alanyok közti faktorok. Nem volt bizonyíték az időszak, a szekvencia/átvitel hatásaira az ASCEND-PD vizsgálatban (p-értékek mindegyike > 0,10).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Numient vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az idiopathiás Parkinson-kór kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

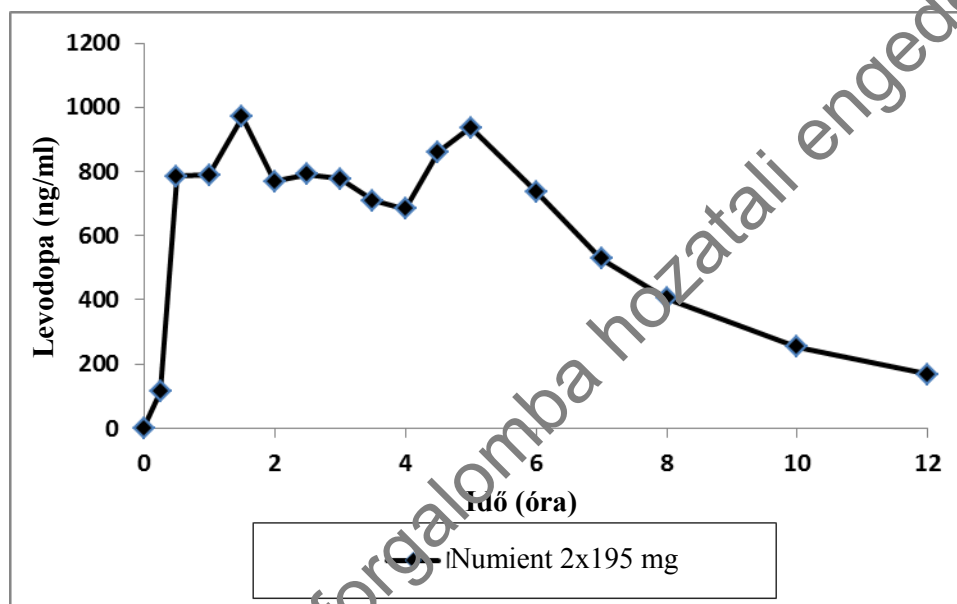
5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Levodopa

A Numient farmakokinetikáját egyszeri dózisok egészséges alanyoknak történő adagolását, valamint egyszeri és többszörös dózisok Parkinson-kóros betegeknek történő adagolását követően értékelték. Az egyszeri dózis farmakokinetikáját egészséges felnőtteknél 195 mg levodopát/48,75 mg karbidopát tartalmazó 2 Numient kapszula szájon át történő alkalmazását követően az 1. ábra mutatja be.

1. ábra: A levodopa plazmakoncentrációinak átlagos koncentráció-idő profiljai 22 felnőttél, 195 mg levodopát/48,75 mg karbidopát tartalmazó 2 Numient kapszula dózisának egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően



A betegeknél a Numient-ből származó levodopa biohasznosulása mintegy 70% volt az azonnali hatóanyagleadású levodopa/karbidopa készítményhez képest. A komparátor dózisoknál a Numient olyan levodopa csúszkoncentrációt (C_{max}) eredményez, amely 30%-a az azonnali hatóanyagleadású levodopa/karbidopa csúszkoncentrációjának. Az egy óra után mért csúszértéket követően a plazmakoncentrációk értéke 4–5 óráig állandó marad, mielőtt csökkenne. A plazma csúszkoncentráció 4,5 óra belül alakul ki. A Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a többszöri dózis farmakokinetikája hasonló volt az egyszeri dózis farmakokinetikájához, vagyis minimális mennyiségű levodopa halmozódott fel a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszerből.

A betegeknél adott többszöri dózist követően a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa készítmény levodopa plazmakoncentrációjának ingadozásai csökkentek, 1,5-es csúsz-mélypont fluktuációs indexet eredményezve, minimális levodopa-felhalmozódás mellett.

Karbidopa

A módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszer szájon át történő alkalmazását követően a maximális koncentráció körülbelül 3,5 óra után alakult ki. A karbidopa ezen gyógyszerből származó biohasznosulása az azonnali hatóanyagleadású levodopa és karbidopa tablettákhoz képest körülbelül 50% volt.

Táplálékkal kapcsolatos hatások

Egészséges felnőtteknél a módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa gyógyszer szájon át történő alkalmazása magas zsír- és kalóriatartalmú étel után a levodopa C_{max} értéket 21%-ra csökkentette. A levodopa teljes felszívódásának mértéke (AUC_{inf}) hasonló volt (13%-kal növekedett), mint az éhgyomorra történő alkalmazáskor megfigyelt érték. A magas zsír- és kalóriatartalmú étellel való alkalmazás legfeljebb 2 órával késlelteti a levodopa felszívódását.

A módosított hatóanyagleadású kemény kapszula tartalmának kis mennyiségű puha ételben, például almapürében elkeverve történő alkalmazását követően a levodopa felszívódásának sebessége és mértéke hasonló volt, mint az éhgyomorra történő alkalmazáskor megfigyelt érték.

Mivel a levodopa és bizonyos aminosavak versengenek egymással, a magas fehérjetartalmú ételek csökkenthetik a levodopa felszívódását.

Eloszlás

Levodopa

A levodopa csak kis mértékben (10–30%) kötődik a plazmafehérjéhez. A nagy molekulásúlyú semleges aminosavak aktív transzporterei átjuttatják a levodopát a vér-agy gáton.

Karbidopa

A karbidopa körülbelül 36%-a kötődik a plazmafehérjéhez. A klinikailag releváns dózisoknál a karbidopa nem hatol át a vér-agy gáton.

Biotranszformáció

Levodopa

A levodopa nagymértékben metabolizálódik különböző metabolitokra. A két fő metabolikus útvonal a dopa-dekarboxiláz (DDC) által végzett dekarboxiláció és katekol-O-metiltranszferáz (COMT) által végrehajtott O-metilálás. A vizeletben történő teljes kiválasztódás kevesebb mint 10%-a a változatlan formában lévő levodopa. A Parkinson-kór ellenes hatásért felelős hatóanyag, a levodopa terminális fázis eliminációs felezési ideje a karbidopa jelenlétében körülbelül 2 óra.

Karbidopa

A karbidopa két fő metabolitra bomlik: α -metil-3-metoxi-4-hidroxi-fenil-propionsavra és α -metil-3,4-dihidroxi-fenil-propionsavra. Ez a két metabolit elsődlegesen változatlan formában vagy glukuronidként választódik ki a vizeletben. A vizeletben történő teljes kiválasztódás 30%-a a változatlan formában lévő karbidopa. A karbidopa terminális fázis eliminációs felezési ideje körülbelül 2 óra.

Dózis linearitás

A Numient a levodopa 95 mg–245 mg közötti dózistartományában dózisfüggő farmakokinetikát mutat mind a karbidopa, mind a levodopa esetén.

Vesekárosodás

A vesén keresztül kiválasztódott változatlan formájú levodopa a clearance-nek csak mintegy 10%-a. Ezért a veseműködés károsodásának a levodopa expozíciójára gyakorolt hatása kismértékű lehet. A módosított

hatóanyagleadású levodopa/karbidopa készítményt körültekintően kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknek adagolt levodopa és karbidopa farmakokinetikájával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat (lásd 4.2 pont). A módosított hatóanyagleadású levodopa/karbidopa készítményt körültekintően kell alkalmazni súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek

A gyermekeknek Numient formájában alkalmazott levodopa és karbidopa farmakokinetikájával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Idősek

Olyan betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatokban, akiknek egyszeri Numient dózist adagoltak, a levodopa szisztémás expozíciója általában növekedett az életkor növekedésével, az AUC értékek átlagosan körülbelül 15%-kal voltak magasabbak az idősebb (≥ 65 éves), mint a fiatalabb vizsgálati alanyoknál (< 65 év).

Nem

Levodopa

Parkinson-kóros betegeknek adagolt egyszeri Numient dózist követően a levodopa plazma AUC és a C_{max} értékei magasabbak voltak a nőknél, mint a férfiaknál (átlagosan az AUC 37%-kal és a C_{max} 35%-kal). Ezek a különbségek elsődlegesen a nők kisebb testsúlyával magyarázhatók.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukciós toxicitás

Mind a levodopa, mind a karbidopa és levodopa kombináció visceralis és skeletalis fejlődési rendellenességeket okozhat nyulaknál.

Az önmagában vagy karbidopával kombináltan alkalmazott levodopával egerek, patkányok vagy majmok körében végzett ismételt dózisu toxikológiai vizsgálatokban a hím vagy a nőstény nemi szervekre gyakorolt hatásokat nem figyelték meg. A levodopáról azonban kimutatták, hogy enyhén befolyásolja a hím patkányok párzási viselkedését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatartalom

Mikrokristályos cellulóz
Mannit
Borkősav
Etil-cellulóz
Hipromellóz

Karboximetil-keményítő-nátrium
Nátrium-lauril-szulfát
Povidon
Talkum
Metakrilsav-metil-metakrilát kopolimerek (1:1)
Metakrilsav- metil-metakrilát kopolimerek (1:2)
Trietil-citrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Magnézium-sztearát

Kapszula héj

Indigokármin (E132), lakk
Sárga vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)
Zselatin

Jelölőfesték

SB-6018 kék tinta
Sellak (E904)
Propilén-glikol
Indigokármin (E132), lakk

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

90 nap az első felbontás után

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolando. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolando.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan, fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén csavaros kupakkal. A páramegkötő benne van a tartályban.

Egy tartály, amely 25, 100 vagy 240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

Numient 95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

EU/1/15/1044/001 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/002 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/003 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

EU/1/15/1044/004 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/005 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/006 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

EU/1/15/1044/007 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/008 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/009 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

EU/1/15/1044/010 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/011 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

EU/1/15/1044/012 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. November 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VEGFELSZABADÍTÁSAÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazás vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Numient 95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
levodopa/karbidopa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden kapszula 95 mg levodopát és 23,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában).
Minden kapszula 145 mg levodopát és 36,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában).
Minden kapszula 195 mg levodopát és 48,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában).
Minden kapszula 245 mg levodopát és 61,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.
Egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A tartály felnyitása után 90 napon belül használja fel.

Felbontva:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Numient 95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/001 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/002 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/003 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/004 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/005 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/006 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/007 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/008 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/009 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/010 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/011 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/012 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY/HDPE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Numient 95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Numient 245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
levodopa/karbidopa

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden kapszula 95 mg levodopát és 23,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)
Minden kapszula 145 mg levodopát és 36,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)
Minden kapszula 195 mg levodopát és 48,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)
Minden kapszula 245 mg levodopát és 61,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

25 módosított hatóanyagleadású kemény [kapszula]
100 módosított hatóanyagleadású kemény [kapszula]
240 módosított hatóanyagleadású kemény [kapszula]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Oralis alkalmazás.
Egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A tartály felnyitása után 90 napon belül használja fel.

Felbontva:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Amneal Pharma logó

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Numient 95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/001 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/002 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/003 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/004 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/005 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/006 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/007 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/008 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/009 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

Numient 245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
EU/1/15/1044/010 (25 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/011 (100 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)
EU/1/15/1044/012 (240 módosított hatóanyagleadású kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

10.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Numient 95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Numient 145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Numient 195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

Numient 245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula
Levodopa/karbidopa

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Numient és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Numient szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Numient-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Numient-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Numient és milyen betegségek esetén alkalmazható

A Numient két különböző, levodopának és karbidopának nevezett gyógyszert tartalmaz egyetlen kemény kapszulában.

- a levodopa az agyban egy dopaminnak nevezett anyaggá alakul át. A dopamin segíti a Parkinson-kór tüneteinek javulását.
- a karbidopa az úgynevezett aromás aminosav dekarboxiláz-gátlók csoportjához tartozik. A karbidopa hozzájárul ahhoz, hogy a levodopa sokkal hatásosabban fejtsen ki a hatását, csökkentve a levodopa lebomlási sebességét a szervezetben.

A Numient-et a Parkinson-kórban szenvedő felnőtteknél jelentkező tünetek csökkentésére használják.

2. Tudnivalók a Numient szedése előtt

Ne szedje a Numient-et:

- ha allergiás a levodopára vagy karbidopára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szűkzügű glaukómája van (egyfajta szembetegség);
- ha feokromocitómája van (a mellékvese egy daganatos betegsége);
- ha bizonyos gyógyszereket szed a depresszió kezelésére [nem szelektív monoamin-oxidáz (MAO) gátlók]. A Numient szedésének elkezdése előtt legalább két héttel abba kell hagynia ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazását (lásd még **Egyéb gyógyszerek és a Numient**);
- ha valaha is volt neuroleptikus malignus szindrómája (NMS - egy ritkán előforduló súlyos mellékhatás olyan gyógyszereknél, amelyeket súlyos mentális zavarok kezelésére használnak);

- ha valaha is volt nem traumás rhabdmiolízise (egy ritka izombetegség);

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Numient szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi tüneteket észleli, korábban bármikor ilyen tünetei voltak, vagy ilyenek alakulnak ki:

- hirtelen elalvási rohamok, vagy ha néha nagyon álmosnak érzi magát
- súlyos mentális zavar bármely formája, például pszichózis
- depresszió, öngyilkossági gondolatok vagy a viselkedésében észlelt szokatlan változások
- remegés, izgatottság, zavartság, láz, gyors pulzus vagy vérnyomása nagy ingadozása, vagy annak észlelése, hogy izmai nagyon merevek vagy erősen rángatóznak. Ha ezek bármelyik bekövetkezik, **azonnal forduljon kezelőorvosához**
- krónikus nyílt szemzugú glaukómának nevezett szembetegség, mert ez szükségessé teheti az alag módosítását, és a szeme belsejében fennálló nyomás ellenőrzését
- melanóma vagy gyanús bőrelváltozás
- szívroham, szívritmuszavar, keringési vagy légzési problémák
- vese- vagy májproblémák
- bélfekély (úgynevezett nyombél vagy peptikus fekély)
- endokrin (hormonális) betegség
- légúti asztma
- rögeszmés viselkedés
- görcsrohamok
- felálláskor jelentkező alacsony vérnyomás vagy szédülés
- új vagy gyakori szokatlan testmozgások (mozgászavarok)

Ha bizonytalan, hogy a fentiek közül bármelyik igaz-e Önre, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Numient szedésének megkezdése előtt.

Amennyiben műtetre van szüksége, kérjük, tudassa kezelőorvosával, hogy Numient-et szed.

Impulzus kontroll zavarok

Mondja el kezelőorvosának, ha Ön vagy az Ön családja/gondozója azt veszi észre, hogy Önnél olyan késztetések vagy ellenállhatatlan vágyak jelentkeznek, amelyek miatt az Önnél megszokottól eltérő módon viselkedik, vagy ha nem tud ellenállni olyan indítéknak, késztetésnek vagy kísértésnek, hogy olyan meghatározott tevékenységeket végezzen, amelyek az Ön vagy mások számára ártalmasak lehetnek. Ezeket a viselkedéseket impulzus kontroll zavaroknak nevezik, és közéjük tartozik a játékfüggőség, a túlzott mértékű evés vagy költekezés, a kórosan felfokozott nemi vágy vagy a fokozódó szexuális gondolatokba vagy érzelmekbe való belefeledkezés. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának felül kell vizsgálnia a kezelését.

Vizsgálatok

Lehet, hogy a hosszú ideig tartó levodopa/karbidopa tartalmú kezelés alatt szükség lesz szíve, mája, veséje és vesejétfunkcióinak ellenőrzésére. Ha vér- vagy vizeletvizsgálatot kell Önnél végezni, mondja el orvosának, hogy Numient-et szed. Ez azért szükséges, mert a gyógyszer befolyásolhatja néhány vizsgálat eredményét.

Gyermekek és serdülők

A Numient alkalmazása 18 évnél fiatalabb betegek esetében nem javallt. A Numient biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb betegek esetében nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Numient

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Numient hatását.

Ne szedjen Numient-et, ha az utóbbi 14 napban úgynevezett nem szelektív monoamin-oxidáz (MAO) gátlót szedett a depresszió kezelésére. Ezek közé a gyógyszerek közé tartozik az izokarboxiazid és a fenelzin.

Amennyiben ez érvényes Önre, ne szedje be a Numient-et és kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- A Parkinson-kór kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek, mint például az antikolinerg szerek (pl. orfenadrin és trihexifenidil), a „szelektív MAO-B-gátlók” (pl. szelegilin és razagilin), és egy „COMT-gátló” (pl. entakapon)
- Vas-szulfát (a vér alacsony vasszintje által okozott anémia kezelésére használják). A levodopa/karbidopa nehezebbé teheti szervezetének a vas felszívódását. Ezért ne szedjen egyidejűleg Numient-et és vaspótló készítményeket vagy vastartalmú multivitamin kiegészítőket. Miután az egyiket bevette, várjon legalább 2-3 órát, mielőtt a másikat bevenné
- Fenotiazinek – mint például klórpromazin, promazin és proklórperazin (mentális betegség kezelésére használják)
- Benzodiazepinek, mint például a szorongás kezelésére használt alprazolám, diazepam és lorazepam
- Triciklikus antidepresszánsok (TCA-k; depresszió kezelésére használják)
- Papaverin (amely javítja a véráramlást a szervezetben)
- Magas vérnyomás (hipertónia) kezelésére használt gyógyszerek
- Fentoin, amelyet görcsök (görcsrohamok) kezelésére használnak
- Izoniazid, amelyet tuberkulózis kezelésére használnak
- A mentális zavarok, émelygés és hányás kezelésére szolgáló dopamin antagonisták

A Numient egyidejű bevétele étellel és itallal

Magas zsír- és kalóriatartalmú ételek két órával késleltetik a levodopa felszívódását. Ha étrendje túl sok fehérjét tartalmaz (hús, tojás, tej, sajt), akkor előfordulhat, hogy a Numient nem tudja kifejteni a teljes hatását. Kerülje a kapszula ugyanakkor történő bevitelét, mint amikor magas zsír- vagy fehérjetartalmú ételeket fogyaszt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Numient alkalmazása előtt beszéljen a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Numient terhesség alatt nem javasolt, és fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében sem. Azonban orvosa dönthet úgy, hogy Numient-et ír fel, ha a kezelés várható előnyei meghaladják a születendő gyermekre jelentett potenciális kockázatot.

A Numient-tel végzett kezelés során tilos a szoptatás.

A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Numient aluszékonyságot (túlzott bágyadságot) és hirtelen elalvási epizódokat okozhat. Ezért tartózkodnia kell a gépjárművezetéstől és az olyan tevékenységektől végzésétől, amelyeknél az éberség romlása súlyos sérülés kockázatának vagy életveszélynek teheti ki (pl. gépek kezelése), amíg az ilyen visszatérő epizódok és az aluszékonyság meg nem szűnnek.

3. Hogyan kell szedni a Numient-et?

- A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét
- Kezelőorvosa pontosan elmondja Önnek, hogy naponta hány Numient kapszulát kell bevennie
- Ha korábban még sohasem szedett levodopát, a Numient szokásos kezdő dózisa egyetlen 95 mg-os kapszula naponta háromszor, három napig. Attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa a negyedik napon emelheti a dózist

- Ha korábban már szedett levodopát, kezelőorvosa az Ön jelenlegi levodopa dózisa alapján határozza meg a megfelelő kezdeti adagolási rendet
- A Numient-et körülbelül 6 óránként kel bevenni, maximum naponta 5-ször
- A gyógyszert szájon át vegye be, egy pohár vízzel. **A kapszulát egészében kell lenyelni. Ne törje ketté, ne törje szét és ne rágja el a kapszulát!**
- Ha Önnek nehézséget okoz a kapszula lenyelése, a gyógyszer úgy is bevehető, hogy óvatosan felnyitja a kapszulát, és annak egész tartalmát kis mennyiségű (pl.: 2 evőkanálnyi) puha ételbe, például almapürébe, joghurtba vagy pudingba keveri. Ne melegítse a gyógyszer/étel keverékét, és ne szórja a kapszula tartalmát meleg ételre. A gyógyszer és az étel keverékét teljes egészében és azonnal, rágás nélkül nyelje le, és ne tárolja későbbi felhasználás céljából
- A kapszulákat rendszeres időközönként vegye be a kezelőorvosa utasításai szerint.
- Ne változtassa meg a kapszulák bevitelének időpontjait, illetve ne vegyen be egyéb Parkinson-kór elleni gyógyszereket, amíg nem beszélt a kezelőorvosával. A Numient kapszulákat legalább 4 órással időközönként vegye be
- A Numient bevehető étellel vagy anélkül. A kapszulákat ne magas zsírtartalmú vagy magas fehérjetartalmú étkezés alkalmával vegye be, mivel ez késlelteti a gyógyszer hatásának kialakulását
- Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, ha úgy érzi, hogy a Numient hatása túl erős vagy túl gyenge, illetve ha lehetséges mellékhatásokat tapasztal
- Attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre, kezelőorvosa ezt követően növelheti vagy csökkentheti a dózist, és módosíthatja az adagolás gyakoriságát

Ha az előírtnál több Numient-et vett be

Ha az előírtnál több Numient-et vett be (vagy valaki más véletlenül Numient-et vett be), azonnal tájékoztassa a kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Túladagolás esetén zavarodottságot vagy izgatottságot érezhet, a szívverése a megszokottnál lassabb vagy szaporább lehet.

Ha elfelejtette bevenni a Numient dózist

Azonnal vegye be, amint ez eszébe jut, kivéve, ha már majdnem eljött az ideje a következő adag bevitelének. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. A soron következő adagokat a megfelelő időpontban vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a Numient szedését

Ne hagyja abba a Numient szedését és ne módosítsa a dózist anélkül, hogy először tájékoztatná a kezelőorvosát, még akkor se, ha jobban érzi magát.

Ne hagyja hirtelen abba a Numient szedését

Ez izomproblémákat, fáradt és a mentális állapotban bekövetkező változásokat okozhat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha a Numient-tel végzett kezelés közben az alábbi tünetek bármelyikét észleli, **azonnal forduljon orvoshoz:**

- Gyomor- illetve bélvérzés, amelyet véres vagy sötét színű széklet jelezhet.
- Allergiás reakció, amelynek a következő jelei lehetnek: csalánkiütés, viszketés, kiütés, az arc, az ajak, a nyelv vagy a torok duzzanata. Ez légzési vagy nyelési nehézségeket okozhat

- Izmai nagyon merevek lesznek vagy erősen rángatóznak, remegést, izgatottságot, zavartságot, lázat, illetve gyors szívverést tapasztal, vagy erős vérnyomás-ingadozást észlel. Ezek a neuroleptikus malignus szindróma (NMS, amely a központi idegrendszeri betegségek kezelésére használt gyógyszerekkel szembeni ritka, súlyos reakció) vagy a rabdomiolízis (ritka, súlyos izombetegség) tünetei lehetnek

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 esetében jelentkezhetnek)

- Émelygés (hányinger)

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek)

- Súlycsökkenés
- Nem létező dolgok látása vagy hallása, depresszió, szorongás, aluszékonyság (túlzott bágyadság), elalvási vagy átalvási nehézség, szokatlan álmok, zavartság, memóriazavar és a gondolkodási képesség károsodása
- Kicsavart és ismétlődő mozgások vagy természetellenes testtartás, amelyet akaratlan izomösszehúzódás (dystonia) okoz, kóros akaratlan mozgások (dyskinesia), „on-off” jelenség (az az idő, amikor gyógyszere hat, majd a hatása elkezd megszűnni, és többé nem tudja kontrollálni a tüneteit), a Parkinson-kór súlyosbodása, járászavar, szédülés, túlzott bágyadság, szúró vagy bizsergő érzés a karokban és/vagy a lábakban, remegés, fejfájás
- Szabálytalan szívverés
- Magas vérnyomás, rendellenesen alacsony vérnyomás felálláskor
- Légszomj
- Hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, szájszárazság, hányás
- Hőhullámok, túlzott izzadás, kiütés
- Izomgörcsök
- Elesések
- Karok és/vagy lábak duzzanata
- Nem szívbetegség miatti mellkasi fájdalom
- Erőtlenség, fáradtság

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek)

- Melanoma (a bőrrák egyik fajtája)
- Vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)
- Étvágycsökkenés, súlygyarapodás
- Pszichotikus epizód, izgatottság
- Impulzus kontroll zavar (lásd alább)
- Hirtelen elalvási epizódok, nyugtalan láb szindróma (kellemetlen érzés a lábakban, amely mozgásukra kényszerít), nehézség a száj kinyitásakor, görcsrohamok
- Kettős látás, kitágult pupillák, homályos látás
- Szívdobogásérzés
- Ájulás, vérrög vagy egy véredény gyulladása
- Gyomor- vagy bélvérzés, peptikus fekély, nyelési nehézség, emésztési zavar, szokatlan szájjíz, égető érzés a nyelven, fokozott bélgázképződés (puffadás)
- Allergiás reakció, amelynek a következő jelei lehetnek: csalánkiütés, viszketés, kiütés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, légzési- vagy nyelési nehézség, viszketés.
- Vizeelési képtelenség
- Általános rossz közérzet (rosszullét)
- Megnövekedett cukor-, húgysav- és/vagy májenzimszint a vérben
- Rendellenes vesefunkciós tesztek és/vagy vörös vizelet

A következő mellékhatásokat is tapasztalhatja:

- Képtelen ellenállni a kísértésnek, hogy olyan cselekedetet hajtson végre, amely káros lehet, mint például:
 - A súlyos személyes vagy családot érintő következmények ellenére is erős késztetés a túlzott mértékű szerencsejátékra

- Megváltozott vagy fokozott szexuális érdeklődés és viselkedés, ami jelentősen érinti Önt vagy másokat, például a felfokozott szexuális késztetés
- Befolyásolhatatlan, mértéktelen vásárlás vagy költekezés
- Falásroham (nagy mennyiségű étel elfogyasztása rövid idő alatt) vagy kényszeres evés (a normálisnál nagyobb mennyiségű és az éhség kielégítéséhez szükségesnél több étel elfogyasztása)

Mondja el kezelőorvosának, ha ezen viselkedések bármelyikét észleli. Megbeszéli Önnel a tünetek kezelésének vagy csökkentésének módszereit

Az alábbi mellékhatásokról is beszámoltak, de előfordulásuk esélye ismeretlen:

- Alacsony vörsejtszám (fehérvérsejtek, vérlemezkék)
- A Parkinson-kór kezelésére használt bizonyos gyógyszerekkel való visszaélés
- Öngyilkossági kísérlet, tájékozódási zavar, fokozott szexuális érdeklődés
- Súlyos, hosszú ideig tartó szokatlan szemmozgás, Horner szindróma (lecsukódó szemhéj, kis pupilla és a verejtékezés csökkenése az arc egyik felén), a szemhéj rángatózása
- Rendellenes légzési minta
- Bőséges vagy sötét színű nyál, fogcsikorgatás, csuklás
- Hajhullás, kiütés (a Henoch-Schönlein purpurának nevezett súlyos kiütést is ideértve), sötét színű verejték

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Numient-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében a gyógyszer az eredeti csomagolásban tárolandó.

A dobozon és a tartályban feltüntetett lejárati idő. után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. A tartály felnyitása után 90 napon belül használja fel.

Semmilyen gyógyszer ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Numient?

- A Numient hatóanyagai a levodopa és a karbidopa
 - Minden 95 mg-os/23,75 mg-os módosított hatóanyagleadású kemény kapszula 95 mg levodopát és 23,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)
 - Minden 145 mg-os/36,25 mg-os módosított hatóanyagleadású kemény kapszula 145 mg levodopát és 36,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)
 - Minden 195 mg-os/48,75 mg-os módosított hatóanyagleadású kemény kapszula 195 mg levodopát és 48,75 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)
 - Minden 245 mg-os/61,25 mg-os módosított hatóanyagleadású kemény kapszula 245 mg levodopát és 61,25 mg karbidopát tartalmaz (monohidrát formájában)

- A többi összetevő a mikrokristályos cellulóz, mannit, borkősav, etil-cellulóz, hipromellóz, nátrium-keményítő-glikolát, nátriumlauryl-szulfát, povidon, zsírkő, metakrilsav- metil-metakrilát kopolimerek (1:1), metakrilsav- metil-metakrilát kopolimerek (1:2), trietil-citrát, kroszkarmellóz- nátrium és magnézium-sztearát
- A kemény kapszula anyagának összetevői az indigokármin (E132) lakk, a sárga vasoxid (E172), a titán-dioxid (E171) és a zselatin
- A tinta összetevői az SB-6018 kék tinta, sellak (E904), propilén-glikol és indigokármin (E132) lakk

Milyen a Numient külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Numient módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

95 mg/23,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

18 × 6 mm-es, alsó része fehér színű, felső része kék színű, „IPX066” és „95” kék színű jelöléssel ellátva.

145 mg/36,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

19 × 7 mm-es, alsó része világoskék színű, felső része kék színű, „IPX066” és „145” kék színű jelöléssel ellátva.

195 mg/48,75 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

24 × 8 mm-es, alsó része sárga színű, felső része kék színű, „IPX066” és „195” kék színű jelöléssel ellátva.

245 mg/61,25 mg módosított hatóanyagleadású kemény kapszula

23 × 9 mm-es, alsó része kék színű, felső része kék színű, „IPX066” és „245” kék színű jelöléssel ellátva.

A Numient kapszulák páramegkötőt tartalmazó, műanyag kupakkal ellátott műanyag tartályban kerülnek forgalomba, az tartályban 25, 100 vagy 240 kemény kapszula van. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.