

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Numient 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

2. INNIHALDSLÝSING

95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Hvert hylki inniheldur 95 mg levódópa og 23,75 mg karbídópa (sem einhýdrat)

145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Hvert hylki inniheldur 145 mg levódópa og 36,25 mg karbídópa (sem einhýdrat)

195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Hvert hylki inniheldur 195 mg levódópa og 48,75 mg karbídópa (sem einhýdrat)

245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Hvert hylki inniheldur 245 mg levódópa og 61,25 mg karbídópa (sem einhýdrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki með breyttan losunarhraða

95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Hvítt hylki með bláu loki 18×6 mm sem prentað er á „IPX066“ og „95“ með bláu bleki.

145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Ljósblátt hylki með bláu loki 19×7 mm sem prentað er á „IPX066“ og „145“ með bláu bleki.

195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Gult hylki með bláu loki 24×8 mm sem prentað er á „IPX066“ og „195“ með bláu bleki.

245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Blátt hylki með bláu loki 23×9 mm sem prentað er á „IPX066“ og „245“ með bláu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Einkenameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með Parkinsons-veiki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagt er að taka Numient inn á um það bil 6 klst. fresti. Ekki er ráðlegt að gefa lyfið oftar en 5 sinnum á dag.

Nota má lyfjamagn úr einu hylki eitt sér eða ásamt lyfjamagni úr öðrum hylkjum eftir þörfum. Ekki hafa farið fram rannsóknir á notkun lyfsins samhliða öðrum lyfjum sem innihalda levódópa.

Fylgja skal ráðlögðum skömmtum við upphaf meðferðar og aðlaga samkvæmt klínískum viðbrögðum.

Upphafsskammtur og skammtastilling hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið levódópa áður

Upphafsskammturinn er eitt hylki sem inniheldur 95 mg af levódópa og 23,75 mg af karbídópa og er gefinn þrisvar á dag fyrstu þrjá dagana. Auka má skammtinn í eitt hart hylki með breyttan losunarhraða, sem inniheldur 145 mg af levódópa og 36,25 mg karbídópa, þrisvar á dag frá meðferðardegi 4.

Frekari aukningar skulu vera einstaklingsmiðaðar og fara eftir klínískum viðbrögðum. Ákvarða skal daglegan skammt varlega með skammtastillingu. Sjúklingar skulu áfram fá lægsta skammt sem nægir til að ná stjórn á einkennum og til að lágmarka aukaverkanir, svo sem hreyfitruflun og ógleði.

Takmörkuð reynsla er af heildarskammti hærri en 1.170 mg af levódópa þegar hant er gefinn sjúklingum sem ekki hafa áður fengið levódópa.

Sjúklingar færðir af öðrum levódópa/dópa-dekarboxýlasa (DDC)-hemla lyfjum (karbídópa eða benserazíði) án forðaverkunar yfir á Numient

Vegna lyfjahvarfaeiginleika Numient er ekki hægt að nota skammta og skammtatíðni Numient óbreytt fyrir önnur levódópa/DDC-hemla lyf án forðaverkunar (sjá kafla 5.2)

Þegar sjúklingar eru upphaflega færðir af levódópa/DDC-hemla lyfjum án forðaverkunar yfir á Numient er ráðlagt að miða við leiðbeiningar um skammtaútreikninga sem koma fram í töflu 1 um upphafsskammt.

Tafla 1: Leiðbeiningar um upphafsskammt þegar Parkinsons-sjúklingar eru færðir af levódópa/DDC-hemla lyfjum án forðaverkunar yfir á Numient.

Daglegur heildarskammtur levódópa í levódópa/DDC-hemla lyfjum án forðaverkun (mg)	Heildarupphafsskammtur á dag af Numient (levódópa í mg)	Ráðlagður upphafsskammtur af Numient
400 til 549	855	3 hörð hylki 95 mg/23,75 mg 3svar á dag
550 til 749	1.140	4 hörð hylki 95 mg/23,75 mg 3svar á dag
750 til 949	1.305	3 hörð hylki 145 mg/36,25 mg 3svar á dag
950 til 1.249	1.755	3 hörð hylki 195 mg/48,75 mg 3svar á dag
≥ 1.250	2.340	4 hörð hylki 195 mg/48,75 mg 3svar á dag eða
	2.205	3 hörð hylki 245 mg/61,25 mg 3svar á dag

Þegar sjúklingar eru upphaflega færðir af levódópa/DDC-hemla lyfjum án forðaverkunar og COMT (katekól-O-metýl transferasa)-hemlum (t.d. entakapón) á Numient, er ráðlagt að miða við leiðbeiningar um skammtaútreikninga sem koma fram í töflu 2.

Tafla 2: Leiðbeiningar um þegar Parkinsons-sjúklingar eru færðir af levódópa/DDC-hemla lyfjum án forðaverkunar og katekól-O-metýl transferasa (COMT)-hemlum (t.d. entakapóni) yfir á Numient

Daglegur heildarskammtur af levódópa (mg) í levódópa/DDC-hemli/entakapóni	Heildarupphafs-skammtur á dag af Numient (levódópa í mg)	Ráðlagður upphafsskammtur af Numient
400 til 549	1.140	4 hörð hylki 95 mg/23,75 mg 3svar á dag
550 til 749	1.470	2 hörð hylki 245 mg/61,25 mg 3svar á dag
750 til 949	1.755	3 hörð hylki 195 mg/48,75 mg 3svar á dag
950 til 1.249	2.205	3 hörð hylki 245 mg/61,25 mg 3svar á dag
≥ 1.250	2.940	4 hörð hylki 245 mg/61,25 mg 3svar á dag

Þegar sjúklingar eru færðir af levódópa/DDC-hemla lyfjum á Numient, skal stulla skammtinn til að viðhalda nægilegri stjórn á einkennum. Skammtatiðni má breyta frá þrisvar á dag upp í hámark fimm sinnum á dag ef ekki virðist vera nægileg stjórn á einkennum. Í rannsóknunum hjá sjúklingum með langt gengna Parkinsons-veiki eru takmarkaðar upplýsingar um skammtaþotkun yfir 2.450 mg af levódópa og 612,5 mg af karbídópa sem gefin eru sem Numient.

Endanlegur heildardagskammtur af levódópa úr Numient er um það bil tvöfalt hærri en endanlegur heildardagskammtur af levódópa úr töflum án forðaverkunar, jafnframt því að endanlegur heildardagskammtur af levódópa úr Numient er um þrefaldur endanlegur heildardagskammtur af levódópa úr samsetningu af levódópa/DDC-hemli/entakapóni.

Sjúklingar færðir sérstaklega af öðrum levódópa/DDC-hemla lyfjum með breyttan losunarhraða á Numient

Takmarkaðar upplýsingar eru um þegar sjúklingar á öðrum levódópa/DDC-hemla lyfjum með breyttan losunarhraða eru færðir á Numient. Upphaflegan heildardagskammt af Numient, sem lýst er í töflu 1 hér að ofan, getur þurft að minnka um u.þ.b. 30 % hjá sjúklingum sem færðir eru sérstaklega af levódópa/DDC-hemla lyfjum með breyttan losunarhraða á Numient.

Viðhald

Reglubundið klínískt mat er ráðlagt vegna þess að Parkinsons-veikin er ágeng. Meðferð skal vera einstaklingsbundin og löguð að hverjum sjúklingi í samræmi við æskilega meðferðarsvör.

Viðbót annarra lyfja til meðferðar við Parkinsons-veikinni

Nota má levódópa/karbídópa með breyttan losunarhraða ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við Parkinsons-veikinni. Þó getur þurft að skammtastilla (sjá kafla 4.5).

Meðferðarrof

Einstök tilvik um fjölþætt einkenni sem líkjast illkynja sefunarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome) hafa tengst skammtaminnkunum og þegar hætt er að gefa lyf sem innihalda levódópa/karbídópa. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum ef þörf er á að minnka skyndilega eða hætta að gefa levódópa/karbídópa lyfið í hylki með breyttan losunarhraða einkum ef sjúklingurinn fær geðlyf (sjá kafla 4.4).

Ef þörf er á svæfingarlyfi, má halda áfram með levódópa/karbídópa lyfið í hylki með breyttan losunarhraða svo lengi sem sjúklingnum er leyft að nota lyf til inntöku. Ef gripið er inn í meðferð tímabundið skal gefa venjulegan skammt um leið og sjúklingurinn er fær um að nota lyf til inntöku.

Aldraðir

Engin skammtastilling er nauðsynleg vegna levódópa/karbídópa lyfs hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Áhrif nýrnastarfsemi á úthreinsun levódópa/karbídópa eru takmörkuð (sjá kafla 5.2). Numient hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar lyfið er gefið sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Numient hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ráðlagt er að gæta varúðar þegar lyfið er gefið sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Numient hjá börnum undir 18 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Numient skal gefa með glasi af vatni og má taka með eða án fæðu. Fitu- og hitaæiningarík máltíð seinkar frásogi levódópa um tvær klukkustundir. Auk þess geta próteinríkar máltíðir skert klínísk viðbrögð með því að draga úr frásogi levódópa (sjá kafla 4.5). Þess vegna skal ekki taka Numient með próteinríkum máltíðum. Gleypa skal harða hylkið með breyttan losunarhraða í heilu lagi og hvorki tryggja það né mylja til þess að viðhalda breyttum losunarhraða levódópa/karbídópa lyfsins. Einnig má gefa lyfið sjúklingum, sem eiga erfitt með að gleypa hylki, með því að opna hylkið varlega og dreifa öllu innihaldinu á lítið magn (t.d. 2 matskeiðar) af mjúkri fæðu eins og eplasósu, jógúrt eða búðingi. Gleypa ætti lyfja- og fæðublönduna strax án þess að tryggja og ekki skal geyma hana til síðari notkunar. Ekki er hægt að útiloka að hitun hafi áhrif á lyfið. Því skal ekki hita lyfið eða bæta því við heita fæðu.

Lyf sem innihalda járnslúfat skal gefa aðskilið frá levódópa/karbídópa þannig að það líði eins langur tími á milli þeirra lyfjagjafa og mögulegt er (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þrönghornsgláka.
- Litfíklaæxli.
- Samhliðagjöf með ósértækum MAO (mónóamínóoxýdasa)-hemlum. Hætta verður að gefa þessa hemla a.m.k. tveimur vikum fyrir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.5).
- Fyrri saga um sefunarheilkenni (NMS) og/edá rákvöðvalýsu sem ekki er af völdum áverka.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á miðtaugakerfið (CNS) og geðraskanir

Svefnhöfði og tilvik þar sem sjúklingar sofna skyndilega

Levódópa hefur tengst svefnhöfði og tilvikum þar sem sjúklingar sofna skyndilega (sjá kafla 4.7). Örsjaldan hefur verið greint frá sjúklingum sem sofna skyndilega við daglegar athafnir, í sumum tilvikum án nokkurs fyrirvara eða viðvörunar. Upplýsa á sjúklinga um slíkt og ráðleggja þeim að sýna varkárni við akstur eða stjórnun véla meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.7). Sjúklingar sem fundið hafa fyrir svefnhöfði og/eða tilvikum þar sem þeir hafa sofnað skyndilega skulu forðast að aka eða stjórna vélum. Einnig skal íhuga að minnka skammt eða hætta meðferð.

Sefunarheilkenni (NMS)

Greint hefur verið frá stökum tilvikum fjölþætts heilkennis sem líkist sefunarheilkenni í tengslum við skammtaminnkun eða þegar hætt er að gefa levódópa/karbídópa lyf. Sefunarheilkenni er lífshættulegt heilkenni sem einkennist af sótthita eða ofurhita og getur tengst rákvöðvalýsu. Greint hefur verið frá ýmsum taugafræðilegum einkennum, sem eru m.a. vöðvastirðleiki, ósjálfráðar hreyfingar, breyting á meðvitund, breyting á geðrænu ástandi; aðrar raskanir, s.s. sjálfvakin vanvirkni, hraðsláttur, hraðöndun, sviti, há- eða lágþrýstingur; rannsóknarniðurstöður, s.s. hækking kreatín fosfókinasa, hvítfrumna fjölgun, vöðvarauðmiga og aukinn vöðvarauði í sermi. Þess vegna þarf að fylgjast vandlega með sjúklingum þegar levódópa/karbídópa skammturinn er minnkaður snögglega eða hætt að gefa hann, einkum ef sjúklingurinn fær geðlyf (sjá kafla 4.2).

Geðraskanir

Sjúklingar geta fundið fyrir nýju eða verra geðrænu ástandi og breyttri hegðun, sem geta verið alvarleg, þ.m.t. geðrofslík eða sjálfsmorðshæðun meðan á levódópa meðferð stendur og eftir að byrjað hefur verið á levódópa skammtinum eða hann aukinn. Þessi óeðlilega hugsun og hegðun geta lýst sér í einni eða fleiri birtingarmyndum, m.a. kvíða, þunglyndi, vænisyki, ranghugmyndum, ofsjónum, ruglástandi, geðrofslíkri hegðun, vistarleysingu, áráðarhneigð, æsingi og óráði.

Sjúklingar með meiriháttar geðraskanir eða sögu um geðraskanir skal meðhöndla varlega með levódópa/karbídópa vegna hættu á versnandi geðrofi. Auk þess geta viss lyf við geðrofi gert einkenni Parkinsons-veiki verri og geta dregið úr virkni levódópa/karbídópa. Fylgjast skal vandlega með samhliða notkun geðlyfja vegna versnandi einkenna Parkinsons-veiki, einkum þegar D2-viðtakablokkar eru notaðir (sjá kafla 4.5).

Hvatastjórnunarröskun

Fylgjast ætti reglulega með sjúklingum vegna hættu á að þeir þrói með sér hvatastjórnunarröskun. Upplýsa ætti sjúklinga og umönnunaraðila um að hegðunarbreytingar vegna hvatastjórnunarröskunar eins og spilaftak, aukin kynhvöt, kynlífssíki, óhófleg eyðsla eða kaupsýki, ofát og árátukennt át og dópamín vanstjórnarheilkenni geti komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dópamín örvum og/eða öðrum dópamínergum lyfjum sem innihalda levódópa. Ráðlagt er að endurskoða meðferð ef slík einkenni koma upp.

Hreyfitruflun

Lyf sem innihalda levódópa valda hreyfitruflun sem getur þurft að leiðrétta með meðferð. Karbídópa gerir það að verkum að meira levódópa nær til heilans og meira dópamín myndast sem eykur hættu á vissum aukaverkunum á miðtaugakerfið, þ.m.t. hreyfitruflun. Ráðlagt er að fylgjast með hvort sjúklingar verði fyrir eða þrói með sér hreyfitruflun og stilla levódópa/karbídópa skammta í samræmi við það.

Réttstöðublóðþrýstingsfall

Levódópa/karbídópa getur valdið réttstöðublóðþrýstingsfalli. Levódópa/karbídópa skal nota varlega ef um er að ræða samhliðanotkun lyfja sem valdið geta réttstöðublóðþrýstingsfalli, t.d. blóðþrýstingslyf.

Gláka

Sjúklinga með langvinna gleiðhornsgláku er hægt að meðhöndla með levódópa/karbídópa ef augnþrýstingi er haldið stöðugum og fylgst er gaumgæfilega með breytingum á augnþrýstingi hjá sjúklingnum meðan á meðferð stendur.

Sortuæxli

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa sýnt að sjúklingum með Parkinsons-veiki er (2- til u.þ.b. 6-falt) hættara við að þróa með sér sortuæxli en öllum almenningi. Óljóst er hvort þessi aukna áhætta var vegna Parkinsons-veikinnar eða annarra þátta, s.s. lyfja sem notuð voru við Parkinsons-veikinni.

Af ofangreindum ástæðum er sjúklingum og meðferðarlæknum ráðlagt að hafa ört eftirlit með myndun sortuæxla og reglulega þegar notað er levódópa/karbídópa, einkum hjá sjúklingum með grunsamlegar, ógreindar húðskemmdir eða sögu um sortuæxli. Mælt er með að til þess bærir einstaklingar skoði reglulega húðina (t.d. húðlæknar).

Rannsóknarstofufupróf

Við langtíma meðferð með levódópa/karbídópa hefur orðið vart við lækkan, blóðrauða og blóðkornaskila. Meðan á meðferð stendur er mælt með reglubundnu matar- starfsemi lifrar, blóðmyndun, starfsemi hjarta- og æðakerfis og nýrna.

Levódópa/karbídópa sýni geta gefið ranglega jákvæða niðurstöðu prófa fyrir ketónum ef prófstrimill er notaður til að ákvarða ketónmigu. Þetta prófviðbragð breytist ekki við að sjóða þvagsýnið. Rangar neikvæðar niðurstöður geta fengist við að nota glúkósaóxydasa aðferðir við sykursmigu.

Sérstakir sjúklingahópar

Levódópa/karbídópa skal gefa varlega sjúklingum með blóðþurrð í hjarta, alvarlegan hjarta- og æðasjúkdóm eða lungnasjúkdóm, berkjuastna, nýrna-, lifrar- eða innkirtlasjúkdóm eða sögu um ætisár (vegna möguleika á blæðingum í efri meltingarvegi) og sögu um krampa.

Sýna skal gætni við að gefa levódópa/karbídópa sjúklingum með sögu um hjartadrep sem eru með leifar af gátta-, hnúta- eða slegla-aktrufunum. Hjá slíkum sjúklingum skal fylgjast gau mgæfilega með hjartastarfseminni á meðan verið er að stilla upphafsskammt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

MAO (mónóaminoxýdasa)-hemlar

Stöðva skal notkun ósértækra MAO-hemla a.m.k. 2 vikum fyrir upphaf meðferðar með levódópa/karbídópa í hylkjum með breyttan losunarhraða (sjá kafla 4.3). Numient er hægt að taka samhliða með ráðlögðum skammti af MAO-hemli sem er sértækur fyrir MAO-hemil af gerð B svo sem selegilín og rasagilín. Viðurkennd milliverkun levódópa á MAO-hemla af gerð B gerir áhrif levódópa öflugri en ella. Samsetningin getur tengst alvarlegum réttstöðulágþrýstingi.

Vera má að það þurfi minnka levódópa skammtinn þegar sértækum MAO-hemli af gerð B er bætt við. Nota skal lægsta skammt sem þarf til að ná stjórn á einkennum og lágmarka aukaverkanir hjá sjúklingum.

Dópamín D2-viðtakablokkar, benzódíazepín og ísoníazíð

Dópamín D2-viðtakablokkar (t.d. fenótíazín, bútýrófenón, risperídon), benzódíazepín og ísoníazíð geta dregið úr meðferðaráhrifum levódópa. Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum sem taka þessi lyf ásamt levódópa/karbídópa m.t.t. skertra meðferðarviðbragða.

Þríhringlaga þunglyndislyf

Örsjaldan hefur verið greint frá aukaverkunum, meðal annars háþrýstingi og hreyfitruflun, sem stafa af samhliðanotkun þríhringlaga þunglyndislyfja og levódópa/karbídópa.

Háþrýstingslyf

Einkenni um réttstöðulágþrýsting hafa komið upp þegar samsetningu af levódópa og dekarbóxýlasahemli er bætt við meðferð hjá sjúklingum sem þegar fá tiltekin háþrýstingslyf. Verið getur að þurfi að skammtastilla háþrýstingslyf á meðan fundinn er hæfilegur skammtur fyrir meðferð með levódópa/karbídópa lyfi með breyttan losunarhraða.

Andkólinvirk lyf

Andkólinvirk lyf geta unnið með levódópa til að bæta skjálfta. Samtímanotkun getur þó valdið því að ósjálfráðar hreyfiraskanir versni. Andkólinvirk lyf geta skert áhrif levódópa vegna seinkunar á frásogi. Verið getur að þurfi að leiðrétta levódópa skammtinn.

Fenýtoín og papaverín

Örsjaldan hefur verið greint frá að jákvæð áhrif levódópa á Parkinsons veikina geti snúist við fyrir tilverknað fenýtoíns og papaveríns. Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum sem taka þessi lyf ásamt levódópa/karbídópa varðandi skert meðferðarviðbrögð.

COMT (catekól-O-metýltransferasa-) hemlar

Ekki hefur farið fram rannsókn á áhrifum þessa levódópa/karbídópa lyfs í hylki með breyttan losunarhraða þegar það er gefið samhliða COMT-hemlum, s.s. entakapóni. Sýnt hefur verið fram á að aðgengi levódópa eykst um 30 % þegar entakapóni er bætt við levódópa/karbídópa. Verið getur að minnka þurfi skammtinn af levódópa/karbídópa lyfi í hylki með breyttan losunarhraða þegar lyfið er notað samhliða COMT-hemlum.

Járnsölt

Sýna skal varúð þegar levódópa/karbídópa og járnsölt eða fjölvítamín, sem innihalda járnsölt, eru gefin samhliða. Járnsölt geta myndað klóbindingu við levódópa og karbídópa. Lyf sem innihalda járnsúlfat skal gefa aðskilið frá levódópa/karbídópa þannig að það líði sem lengstur tími milli lyfjagjafa (sjá kafla 4.2).

Milliverkun við áfengi

In vivo samhliðagjöf Numient með allt að 40 % rúmmálshlutfalli af áfengi leiddi ekki til sturtæmingar (dose-dumping) levódópa eða karbídópa.

Milliverkun við fæðu

Ef heilbrigt fullorðið fólk tók inn Numient eftir fitu- og hitaeiningaríka fæðu lækkaði C_{max} levódópa um 21 % þótt heildarfrásog levódópa (AUC_{inf}) væri svipað (13 % aukning) og það sem sást í fastandi ástandi (sjá kafla 5.2). Lyfjagjöf með fitu- og hitaeiningaríkri máltíð seinkar frásogi levódópa um allt að 2 klst. (sjá kafla 4.2).

Eftir að innihaldið úr hörðu hylki með breyttan losunarhraða var gefið með því að sáldra því yfir lítið magn (t.d. 2 matskeiðum) af mjúkri fæðu, s.s. eplasósu, jógúrt eða búðingi, reyndist hraði og umfang frásogs vera svipað og sást í fastandi ástandi.

Levódópa keppir við tiltekna aminosýrur um flutning og þess vegna geta próteinríkar máltíðir skert frásog levódópa.

Áhrif levódópa og karbíðópa á umbrot annarra lyfja

Hömlunar- og aðleiðsluáhrif levódópa og karbíðópa hafa enn ekki verið rannsökuð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun levódópa/karbíðópa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveðanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Numient er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir, nema mögulegur ávinningur af meðferð móður sé meiri en hugsanleg hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Karbíðópa skilst út í rottumjólki, en ekki er þekkt hvort karbíðópa eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Í rannsókn á einni móður með Parkinsons-veiki, sem var með barn á brjósti, var greint frá að levódópa skildist út í brjóstamjólki. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um áhrif levódópa/karbíðópa/umbrotsefna hjá nýburum/ungbörnum. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Numient stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar eru um áhrif þessa levódópa eða karbíðópa á frjósemi manna. Áhrif levódópa á frjósemi var metin í rannsóknum hjá músum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Levódópa getur haft mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tiltekna aukaverkanir, s.s. syfja og svimi sem greint hefur verið frá samfara þessu levódópa/karbíðópa lyfi í hylki með breyttan losunarhraða, geta haft áhrif á hæfni sjúklings til að aka eða stjórna vélum.

Sjúklinga, sem meðhöndlaðir eru með þessu levódópa/karbíðópa lyfi í hylki með breyttan losunarhraða og finna fyrir svefnhöfða og/eða tilvikum þar sem þeir sofna skyndilega, verður að upplýsa um að forðast ákstur eða athafnir þar sem skert athygli getur stofnað þeim sjálfum eða öðrum í hættu að slasast alvarlega eða deyja (t.d. við stjórnun véla), þar til slík endurtekin tilvik og svefnhöfði hafa gengið til baka (sjá einnig kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggissniðsins

Aukaverkanir, sem oftast var greint frá með Numient voru ógleði, sem kom fyrir hjá u.þ.b. 12 % allra sjúklunga, svimi, höfuðverkur og hreyfitruflun, sem hvert um sig kom fyrir hjá u.þ.b. 8 % allra sjúklunga, og svefnhöfði, sem kom fyrir hjá u.þ.b. 6 % allra sjúklunga. Greint var frá alvarlegum tilvikum blæðinga í meltingarvegi (sjaldgæfar) og um ofnæmisþjág (sjaldgæfar) í klínískum rannsóknum með Numient. Fjölbætt heilkenni sem líkist sefnarheilkenni og rákvöðvalýsu geta komið upp með levódópa/karbíðópa lyfjum, þótt engin slík tilvik hafi fundist í klínískum rannsóknum með Numient.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffærakerfi og tíðni (tafla 3). Tíðniflokkun aukaverkana er eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðnihóps eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir alvarleika.

Tafla 3. Aukaverkanir

	Aukaverkanir sem vart varð við klíniska þróun Numient			
Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ^{a)}
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)			Sortuæxli (sjá kafla 4.4)	
Blóð og eitlar			Blóðleysi	Kyrningaleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð
Efnaskipti og næring		Þyngdartap	Minnkun matarlyst, þyngdaraukning	
Geðræn vandamál		Vitglöp, ruglástand, ofsjónir, þunglyndi (sjá kafla 4.5), kvíði, óeðlilegir draumar, svefnleysi	Geðrofstillvik, hvatastjórnunarröskun (sjá kafla 4.4), æsingur	Sjálfsvígstillraun (sjá kafla 4.4), vistarfíring, dópamínert vanstjórnunarheilkenni, vellíðunarástand, aukin kynhvöt
Taugakerfi		Vöðvaspennutruflun, af og á fyrirbrigði, kræyfitruflun, svefnhöggi, truflað göngulag, svimi, versnun Parkinsons-veiki, náladofi, höfuðverkur, skjálfti	Krampi, sjúklingur sofnað skyndilega (sjá kafla 4.4), ginklofi, fótaóeirð	Sefunarheilkenni (sjá kafla 4.3 og 4.4), slingur
Augu			Óskýr sjón, tvísýni, sjáaldursvíkkun,	Augnvöðvaspennutruflun, virkjun leynds Horners-heilkennis, hvarmakrampi
Hjarta		Hjartsláttartruflanir ^{b)} (sjá kafla 4.4)	Hjartsláttarónot	
Æðar		Réttstöðulágþrýstingur (sjá kafla 4.4 og 4.9), háþrýstingur (sjá kafla 4.5)	Yfirlið, segabláæðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði		Óeðlilegt öndunarmynstur, hæsi
Meltingarfæri	Ógleði	Kviðverkur, hægðatregða, niðurgangur, munnþurrkur, uppköst	Blæðingar í meltingarfærum, ætisár (sjá kafla 4.4), kyngingartregða (dysphagia), meltingartruflanir, bragðskynstruflun, tungusviði, vindgangur	Dökkt munnvatn, tannagnistran, hiksti, slef

	Aukaverkanir sem vart varð við klíniska þróun Numient			
Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt ^{a)}
Húð og undirhúð		Hitakóf, ofsviti, útbrot (sjá kafla 4.3)	Ofnæmisbjúgur, kláði (sjá kafla 4.3)	Henoch-Schönlein blóðdílásótt, ofsakláði (sjá kafla 4.3), hárlas, útþotasótt, dökkur sviti
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar		
Nýru og þvagfæri			Þvagteppa	Dökkt þvag, þvagleki
Æxlunarfæri og brjóst				Standpína
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Bylta, útlímabjúgur, brjóstverkur ótengdur hjarta, þróttleysi, þreyta	Lasleiki	
Rannsóknaniðurstöður			Hækkaður AST, ALT, LDH, gallrauði, blóðsykur, kreatínín, þvagsýra,; hækkuð gildi blóðrauða og blóðkornaskila; blóð í þvagi	Hækkað gildi köfnunarefnis úr þvagefni, alkalískra fosfata; jákvætt Coombs próf; hvítfrumur og bakteríur í þvagi

a) Aukaverkana hefur ekki orðið vart við klíniska þróun Numient, en greint hefur verið frá þeim í sambandi við önnur levódópa/karbídópa lyf.

b) Samtvinnuð hugtak sem felur í sér gáttatif, gáttaflökt, gáttaslegaröf, greinrof, holæðarskútaheilkenni, hæglátt og hraðslátt

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sjúklingur sofnað skyndilega

Numient tengist svefnhöfða og hefur örsjaldan tengst miklum svefnhöfða að degi til og tilvikum þar sem sjúklingur sofnað skyndilega.

Hvatastjórnunarröskun

Spilafíkn, aukin kynlíf, kynlífsfíkn, óhófleg eyðsla eða kaupsýki, ofát og árátukennt át geta komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með dópamín örvum og/eða öðrum dópamínvirkum lyfjum sem innihalda levódópa (sjá kafla 4.4).

Rannsóknastofugildi

Örsjaldan hefur verið greint frá ranglega greindu líffiklaæxli hjá sjúklingum í levódópa/karbídópa meðferð. Varlega skal farið í að túlka magn katekolamína og umbrotsefna þeirra í plasma og þvagi hjá sjúklingum í levódópa/karbídópa meðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Búast má við bráðum einkennum ofskömmtnunar levódópa/DDC-hemils vegna dópamínoförvunar. Skammtar með fáeinum grömmum geta leitt til truflana á miðtaugakerfi með vaxandi líkum á truflunum á hjarta- og æðakerfi (t.d. lágþrýstingur, gúlshraðsláttur) og alvarlegum geðrænum vandamálum við hærri skammta. Ofskömmtnun levódópa getur aukið altæka fylgikvilla fyrir tilverknað dópamínoförvunar.

Meðferð

Stjórn á bráðri ofskömmtnun levódópa/DDC-lyfja er eins og fyrir bráða ofskömmtnun levódópa. Pýrídoxín er ekki skilvirkt við að snúa við áhrifum þessa samsetta lyfs. Koma skal á eftirliti með hjartarafrita og fylgjast skal vandlega með sjúklingnum m.t.t. þróunar á hjartsláttaróreglu. Ef þörf er á skal veita viðeigandi meðferð við henni. Frekari meðhöndlun fer fram eins og klínísk ábending segir til um eða samkvæmt ráðleggingum frá Eitrunarmiðstöð eða þar sem þær er að finna.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: lyf við Parkinsons-veiki, dópamínvirk lyf. ATC-flokkur: N04BA02

Verkunarháttur

Levódópa er undanfari dópamíns og er gefið sem staðgengill fyrir dópamín í meðferð við Parkinsons-veiki.

Karbídópa er útlægur karboxýlasa hemill aromatiskrar aminosýru. Það hindrar umbrot levódópa í dópamín í útlægri blóðrás og tryggir þar með að herra hlutfall af skammtinum nær til heilans þar sem dópamín hefur meðferðaráhrif sín. Hægt er að nota lægri skammt af levódópa þegar það er gefið samhliða karbídópa, sem minnkar innleiðslu og alvarleika útlægra aukaverkana.

Lyfhrif

Þegar levódópa er gefið til inntöku dekarboxýlerast það fljótt í dópamín í utanheilavefjum þannig að aðeins lítill hluti af gefnum skammti flyst óbreyttur til miðtaugakerfisins. Þess vegna þarf háa skammta af levódópa til að fá tilætluð meðferðaráhrif og því getur oft fylgt ógleði og aðrar aukaverkanir, sem sumar hverjar eru fyrir tilverknað dópamíns sem myndast í utanheilavefjum.

Karbídópa hamlar dekarboxýliseringu útlægs levódópa. Það kemst ekki yfir blóð-heila þröskuldinn og hefur ekki áhrif á umbrot levódópa innan miðtaugakerfisins. Úr því að dekarboxýlasa-hamlandi virkni þess takmarkast við utanheilavefi verður meira levódópa aðgengilegt til afhendingar í heila, ef karbídópa er gefið ásamt levódópa. Með því að bæta karbídópa við levódópa dregur úr útlægum áhrifum (ógleði, uppköst) vegna dekarboxýliseringar levódópa, hins vegar minnkar karbídópa ekki aukaverkanir vegna miðlægra áhrifa levódópa.

Verkun og öryggi

Sjúklingar með Parkinsons-veiki sem ekki hafa fengið levódópa áður

APEX-PD

Sýnt var fram á verkun Numient hjá sjúklingum með Parkinsons-veiki á byrjunarstigi í slembiraðaðri, tvíblindri, lyfleysustýrðri, 30 vikna klínískri rannsókn með staðlaða skammta, með samhliðahópum, hjá 381 sjúklingi þar sem miðgildi þess hve lengi sjúkdómurinn hafði varað var 1 ár og þar sem

takmörkuð eða engin útsetning var áður fyrir levódópa og dópamín örvum. Sjúklingar héldu áfram á stöðugum samhliða lyfjum við Parkinsons-veiki. Til þess hæfum sjúklingum var slembiraðað (1:1:1:1) á lyfleysu eða einn þriggja staðlaðra skammta, 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg eða 390 mg/97,5 mg, þrisvar á dag. Sjúklingum var ekki leyft að fá viðbótar levódópa eða COMT (katekól-O-metýltransferasa)-hemla. Sjúklingar sem fengu levódópa/karbídópa lyf með breyttan losunarhraða hófu meðferð með 95 mg levódópa/23,75 karbídópa þrisvar á dag. Skammturinn var aukinn með því að byrja á degi 4 og hæsti markskammtur (390 levódópa/97,5 mg karbídópa þrisvar á dag) náðist á degi 22.

Aðalendapunktur verkunar var meðalbreyting frá grunnlínu á skori á II. hluta (athafnir daglegs líf) heildarmælikvarða á framvindu Parkinsons-veiki (UPDRS) ásamt skori á III. hluta, mati á hreyfigetu eftir 30 vikur eða þegar hætt var þátttöku fyrir áætluð rannsóknarlök. Hver og ein þessara þriggja levódópa/karbídópa meðferða hafði tölfraðilega yfirburði yfir lyfleysu á aðalkvarða (tafla 4).

Tafla 4: Meðalbreyting frá grunnlínu á skori II. og III. hluta UPDRS eftir 30 vikur (eða þegar þátttöku var hætt fyrir áætluð rannsóknarlök) hjá sjúklingum með Parkinsons-veiki sem ekki hafa áður fengið levódópa (APEX-PD)

Meðferð	Meðal UPDRS-stig (úr hluta II og III) ^{a)}		
	Grunnlína ^{b)}	30. vika (eða stöðvun fyrir áætluð rannsóknarlök)	Breyting frá grunnlínu í 30. viku (eða stöðvun fyrir áætluð rannsóknarlök) ^{c)}
Lyfleysa	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg ^{d)}	36,1	24,4	-11,7 ^{e)}
Numient 245 mg ^{d)}	38,2	25,3	-12,9 ^{e)}
Numient 390 mg ^{d)}	36,3	21,4	-14,9 ^{e)}

a) UPDRS-stigum fjölga eftir því sem skerðingin er alvarlegri

b) Öll gildi byggð á 361 sjúklingi sem áformað var að meðhöndla og sem voru með staðfest lokagildi rannsóknar

c) Neikvæðar tölur benda til framfara samanborið við grunnlínu

d) Þrisvar á dag

e) P-gildi er minna en 0,05 samanborið við lyfleysu

Sjúklingar með langt gengna Parkinsons-veiki

Verkun og öryggi Numient hjá sjúklingum með langt gengna Parkinsons-veiki hafa verið metin í 2 tvíblindum rannsóknum með samanburðarhópi: samhliða rannsókn ADVANCE-PD (rannsókn IPX066-B09-02; 22 vikur) og víxlaðri rannsókn ASCEND-PD (rannsókn IPX066-B-09-06 hluti 1; 11 vikur).

Í báðum rannsóknum var aðalendapunkturinn prósentu „af“ tíma („off“ time) í vökutíma.

Aðalaukaendapunkturinn fól í sér „af“ tíma, „á“ tíma án erfiðra hreyfitruflana og skor II. og III. hluta UPDRS. Í rannsókn ADVANCE-PD var einnig metið eftir skori í Clinical Global Impression of Change (CGI-C).

ADVANCE-PD

Rannsóknin ADVANCE-PD var 22 vikna rannsókn sem fólst í 3 vikna skammtaaðlögun á forrannsóknarmeðferð með levódópa/karbídópa án forðaverkunar áður en 6 vikna færsla yfir í meðferð með Numient tók við. Því næst var sjúklingum slembiraðað í tvíblindri 13 vikna rannsókn á meðferðartímabili með ýmist kjörmeðferð með levódópa/karbídópa án forðaverkunar eða Numient. Alls hafði 471 sjúklingi verið viðhaldið í stöðugri meðferðaráætlun með a.m.k. 400 mg af levódópa á dag áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Skömmum samhliðalyfja við Parkinsons-veiki var haldið stöðugum. Sjúklingum var hvorki leyft að fá levódópa/karbídópa til viðbótar né COMT-hemla (catechol-O-methyl transferase inhibitor) lyf meðan á rannsókninni stóð. Alls var 393 sjúklingum (meðalaldur 63,2 ár; 65 % karlkynssjúklingar) slembiraðað.

ASCEND-PD

ASCEND-PD rannsóknin var slembiröðuð, tvíblind, 2-meðferða, 2-tímabila víxlrannsókn þar sem tóku þátt 110 sjúklingar sem hafði verið viðhaldið í stöðugri meðferðaráætlun með levódópa/karbídópa/entakapóni (LCE) sem innihélt a.m.k. 400 mg á dag af levódópa. Lágmarks skammtatiðni var fjórum sinnum á dag í a.m.k. 4 vikur við upphaf þátttöku í rannsókninni. Samhliðalyfjum við Parkinsons-veiki var haldið stöðugum meðan á rannsókninni stóð. Meðferð með LCE var breytt í Numient yfir 6 vikna tímabil. Eftir þessa skammtabreytingu var 91 sjúklingi (meðalaldur 64,1 ár; 75 % karlkyns) í rannsókninni slembiraðað og fengu þeir meðferð með Numient og á eftir með LCE (eins og í forrannsókninni) og síðan í öfugri röð. Allar verkunarupplýsingar byggjast á 84 sjúklingum sem luku við rannsóknina, að undanskildum upplýsingum úr sjúklingadagbók sem byggjast á 83 sjúklingum. Hvor tvíblind rannsókn um sig stóð yfir í 2 vikur. Á milli þessara tímabila fengu allir sjúklingar opna meðferð með Numient meðferð í 1 viku.

Oftast skráðu samhliðalyf við Parkinsons-veiki hjá slembiröðuðum sjúklingum voru dópamínvirkjar (64 %) og MAO hemlar (37 %).

Niðurstöður

Helstu niðurstöður rannsóknarinnar er dregnar saman í töflu 5.

Tafla 5: Helstu niðurstöður á langt genginni Parkinsons-veiki

Rannsókn	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (víxlun)	
Fjöldi sjúklinga				
N tóku þátt	471		110	
N færðir	450		110	
N slembiraðaðir	293		91	
N luku við	368		84	
Lýsing á slembiröðuðum sjúklingum				
Aldur [ár (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Lengd PD [ár (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Niðurstöður				
Rannsóknararmar	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Skammtur (mg), miðgildi (bil)	1.330 (570; 5.390)	800 (400; 2.000)	1.495 (735; 4.900)	600 (400; 1.600)
Prósenta „af“ tímans („off“ time)				
Grunnlína, meðal	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Endapunktur, meðal	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Mismunur (95 % CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
„Af“ tími (klst)*				
Grunnlína, meðal	6,1	5,9	5,9	
Breyting við endapunkt	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Mismunur (95 % CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
„Á“ tími án óþægilegra hreyfitruflana (klst)*				
Grunnlína, meðal	10,0	10,1	9,8	
Breyting við endapunkt	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Mismunur (95 % CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-gildi	0,0002		< 0,0001	
UPDRS_{II-III} skor				
Grunnlína, meðal	32,3	32,4	32,0	
Breyting við endapunkt	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Mismunur (95 % CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	

p-gildi	< 0,0001		0,0233	
Svörunargreining				
≥ 1 klst. framfarir í „af“ tíma (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-gildi	< 0,0001		0,0094	
CGI-C veruleg framför (95 % CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-gildi	< 0,0001		N/A	

Skammstafanir: CGI-C: clinical global impression of change frá grunnlínu; CI: öryggisbil; IR: án forðaverkun; LCE:

levódópa/karbídópa/entakapón; L-dopa†: levódópa/karbídópa; LS: minnstu ferveik; PD: Parkinsons-veiki;

SD: staðalfrávik; N/A: á ekki við; klst: klukkustundir; ár: ár.

* Í rannsókn ADVANCE-PD var notað samdreifnigreiningarlíkan (ANCOVA model) fyrir rannsóknarlok með meðferð og miðjur sem aðaláhrif en milliverkunarhugtak fyrir meðferð við miðju og grunnlínu sem skýribreytu (covariate).

Gögn í rannsókn ASCEND-PD voru greind með því að nota staðlað, blandað líkan af ferveikagreiningu. Meðferð, röð og tímabil voru tekin með sem föst áhrif. Milli- og innri þættir voru teknir með sem slembiáhrif. Engin merki voru um áhrif af tímabili/röð/milliflutningi (carry-over effect) á ASCEND-PD rannsóknina (p-gildi öll > 0,10).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurslodur úr rannsóknum á Numient hjá öllum undirhópum barna við meðferð á sjálfvakinni Parkinsons-veiki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

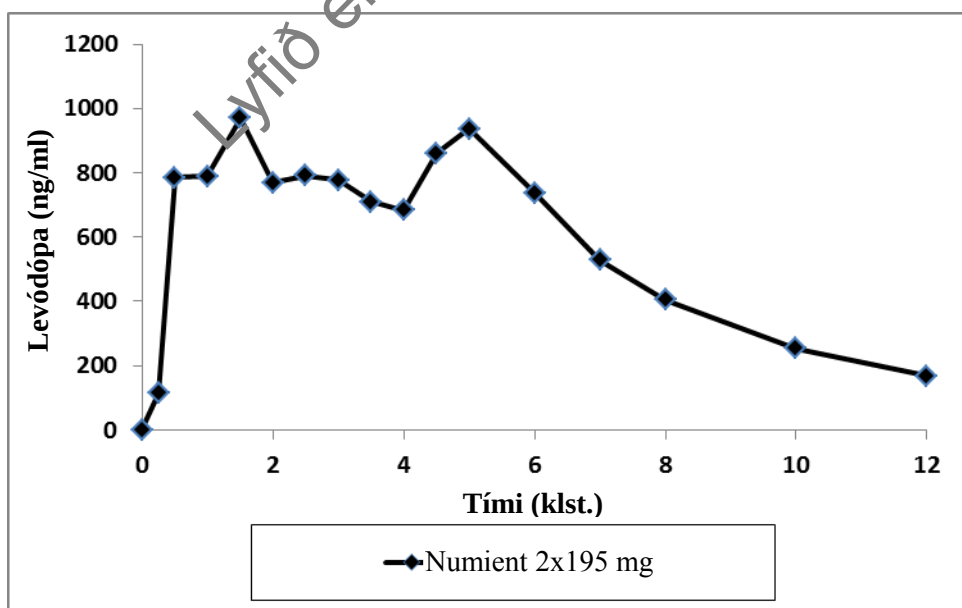
5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Levódópa

Lyfjahvörf Numient voru metin eftir stakskammta hjá heilbrigðum einstaklingum og eftir stakskammta og fjölskammta hjá sjúklingum með Parkinsons-veiki. Lyfjahvörf stakskammta hjá heilbrigðu einstaklingunum eftir inntöku 2 Numient 195 mg levódópa/48,75 mg karbídópa hylkja má sjá á mynd 1.

Mynd 1: Meðalþéttni-tíma línurit yfir plasmáþéttni levódópa hjá 22 fullorðnum eftir stakskammt með inntöku 2 Numient 195 mg levódópa/48,75 mg karbídópa hylkja



Aðgengi levódópa úr Numient hjá sjúklingum var u.þ.b. 70 % miðað við levódópa/karbídópa lyf án forðaverkunar. Fyrir sambærilega skammta verður C_{max} fyrir Numient 30 % af því sem gildir fyrir levódópa/karbídópa lyf án forðaverkunar. Eftir upphaflegan topp eftir um eina klst. helst plasmabéttni um 4 til 5 klst áður en hún lækkar. Mesta plasmabéttni næst eftir u.þ.b. 4,5 klst. Hjá Parkinsons-sjúklingum voru fjölskammta lyfjahvörf sambærileg við stakskammta lyfjahvörf, þ.e. það var lágmarks uppsöfnun levódópa úr levódópa/karbídópa lyfi með breyttan losunarhraða.

Eftir fjölskömmun hjá sjúklingum hafði levódópa/karbídópa lyf með breyttan losunarhraða dregið úr sveiflum á plasmabéttni levódópa með sveiflustuðulinn 1,5 milli hæsta og lægsta gildis með lágmarks uppsöfnun levódópa.

Karbídópa

Eftir inntöku levódópa/karbídópa lyfs með breyttan losunarhraða varð hámarksbéttni eftir u.þ.b. 3,5 klst. Aðgengi karbídópa úr þessu lyfi samanborið við levódópa- og karbídópatöflur án forðaverkunar var u.þ.b. 50 %.

Fæðuáhrif

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum sem tóku inn levódópa/karbídópa lyf með breyttan losunarhraða eftir fitu- og hitaeningaríka máltíð minnkaði C_{max} levódópa um 21 %. Frásog levódópa (AUC_{inf}) var svipað (13 % aukning) því sem átti sér stað í fastandi ástandi. Ef lyf er gefið með fitu- og hitaeningaríkri máltíð tefst frásog levódópa um allt að 2 klst.

Eftir að innihaldið úr hörðu hylki með breyttan losunarhraða var gefið með því að sáldra því yfir lítið magn af mjúkri fæðu, s.s. eplasósu, reyndist hraði og umfang frásogs vera svipað og sást í fastandi ástandi.

Levódópa keppir við tiltekna aminosýrur um flutning og þess vegna geta próteinríkar máltíðir skert frásog levódópa.

Dreifing

Levódópa

Levódópa er bundið plasmaprótein, aðeins að litlu leyti (10-30 %). Levódópa fer yfir blóð-heila þröskuld með virkum ferjum fyrir stórar hlutlausar aminosýrur.

Karbídópa

Karbídópa er u.þ.b. 36 % bundið plasmapróteinum. Karbídópa fer ekki yfir blóð-heila þröskuld við klínískt viðeigandi skammta.

Umbrot

Levódópa

Levódópa umbrotnar í miklum mæli í ýmis umbrotsefni. Tvær helstu umbrotsleiðirnar eru dekarboxýlering með dópa dekarboxýlasa (DDC) og O-metýlun með COMT (katekól-O-metýltransferasa). Óbreytt levódópa magn samsvarar minna en 10 % af heildarútskilnaði þvags. Helmingunartími fyrir lokafasa útskilnaðar levódópa, virkur hluti af virkni gegn Parkinsons-veiki, er u.þ.b. 2 klst. þegar karbídópa er til staðar.

Karbídópa

Karbídópa umbrotnar í tvö megin umbrotsefni: α -metýl-3-metoxý-4-hydroxýfenýlpropíonsýru og α -metýl-3, 4-tvíhydroxý-fenýlpropíonsýru. Þessi tvö umbrotsefni hverfa brott aðallega með þvagi óbreytt eða sem glúkuroníð. Óbreytt karbídópa stendur fyrir 30 % af heildarútskilnaði með þvagi. Helmingunartími fyrir lokafasa útskilnaðar karbídópa er u.þ.b. 2 klst.

Línulegt samband skammta

Numient sýnir línuleg lyfjahvörf skammta fyrir bæði karbídópa og levódópa þar sem levódópastyrkur er á bilinu 95 mg til 245 mg.

Skert nýrnastarfsemi

Útskilnaður óbreyttur levódópa um nýru samsvarar aðeins um 10 % af úthreinsun. Þannig getur skert nýrnastarfsemi hugsanleg haft lítil áhrif á útsetningu fyrir levódópa. Levódópa/karbídópa lyf með breyttan losunarhraða ætti að gefa varlega sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa farið fram á lyfjahvörfum levódópa og karbídópa hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Levódópa/karbídópa lyf með breyttan losunarhraða ætti að gefa varlega sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Engar rannsóknir hafa farið fram á lyfjahvörfum levódópa og karbídópa þegar þau eru gefin sem Numient hjá börnum.

Aldraðir

Í lyfjavarfarannsóknum sem gerðar voru hjá sjúklingum eftir stakskammt af Numient, jókst altæk útsetning fyrir levódópa almennt með hækkandi aldri þar sem AUC-gildi voru að meðaltali u.þ.b. 15 % hærri hjá öldruðum (≥ 65 ára) en yngri einstaklingum (< 65 ára).

Kyn

Levódópa

Eftir stakskammt af Numient hjá sjúklingum með Parkinsons-veiki voru AUC- og C_{max} -gildi levódópa hærri hjá konum en körlum (að meðaltali 37 % fyrir AUC og 35 % fyrir C_{max}). Þennan mun má að mestu skýra með minni líkamspýngd hjá konum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Eituráhrif á æxlun

Bæði levódópa og samsetningar af karbídópa og levódópa hafa valdið vansköpun á innri líffærum og beinum hjá kaninum.

Ekki varð vart við nein áhrif á æxlunarfæri karl- og kvendýra við rannsóknir á eiturhrifum endurtekinna skammta hjá músun, rottum eða öpum með levódópa einu sér eða í samsetningu með karbídópa. Þó hefur verið sýnt fram á væg áhrif levódópa á mökunaratferli hjá karlrottum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi,
mannitól
tartarsýra
etýlsellulósi
hýprómellósi
natríumsterkjúglýkólat
natríumlárylsúlfat
póvidon
talkúm
metakrýlsýra – metýl metakrýlat samfjölíður (1:1)
metakrýlsýra – metýl metakrýlat samfjölíður (1:2)
tríetýlsítrat
kroskarmellósi natríum
magnesiumstearat

Hylki

Indígókarmin (E132), lake
Gult járnóxið (E172)
Títandíoxíð (E171)
Gelatina

Blek

SB-6018 blátt blek
Gljálakk (E904)
Própýlenglýkól
Indígókarmin (E132), lake

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir

90 dagar eftir að eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógagnsætt, hvítt, háþéttnipólýetylen (HDPE) glas með skrúfuðu pólýprópýlenloki. Þurrkefni fylgir glasinu.

Eitt glas inniheldur 25, 100 eða 240 hörð hylki með breyttan losunarhraða

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Numient 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

EU/1/15/1044/001 (25 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/002 (100 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/003 (240 hart hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

EU/1/15/1044/004 (25 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/005 (100 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/006 (240 hart hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

EU/1/15/1044/007 (25 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/008 (100 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/009 (240 hart hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

EU/1/15/1044/010 (25 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/011 (100 hart hylki með breyttan losunarhraða)

EU/1/15/1044/012 (240 hart hylki með breyttan losunarhraða)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 2. Nóvember 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
[Upplýsingar á íslensku eru á http://www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is).

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRIN MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Central Pharma Contract Packing Limited

Caxton Road, Bedford, Bedfordshire

MK41 0XZ

Bretland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfhavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfið er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG Fyllgiseðill

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA/PAPPI

1. HEITI LYFS

Numient 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Levódópa /karbídópa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 95 mg af levódópa og 23,75 mg af karbídópa (sem einhýdrat).
Hvert hylki inniheldur 145 mg af levódópa og 36,25 mg af karbídópa (sem einhýdrat).
Hvert hylki inniheldur 195 mg af levódópa og 48,75 mg af karbídópa (sem einhýdrat).
Hvert hylki inniheldur 245 mg af levódópa og 61,25 mg af karbídópa (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

25 hörð hylki með breyttan losunarhraða
100 hörð hylki með breyttan losunarhraða
240 hörð hylki með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypið í heilu lagi, tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir að glasið hefur verið opnað skal nota innihaldið innan 90 daga.
Opnað:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Numient 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/001 (25 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/002 (100 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/003 (240 hörð hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/004 (25 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/005 (100 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/006 (240 hörð hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/007 (25 hart hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/008 (100 hart hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/009 (240 hart hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/010 (25 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/011 (100 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/012 (240 hörð hylki með breyttan losunarhraða)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS/HDPE

1. HEITI LYFS

Numient 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Numient 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Levódópa/karbídópa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 95 mg of levódópa og 23,75 mg af karbídópa (sem einhýdrat).
Hvert hylki inniheldur 145 mg af levódópa og 36,25 mg af karbídópa (sem einhýdrat).
Hvert hylki inniheldur 195 mg af levódópa og 48,75 mg af karbídópa (sem einhýdrat).
Hvert hylki inniheldur 245 mg af levódópa og 61,25 mg af karbídópa (sem einhýdrat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

25 hörð hylki með breyttan losunarhraða
100 hörð hylki með breyttan losunarhraða
240 hörð hylki með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGSÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Gleypið í heilu lagi, tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir að glasið hefur verið opnað skal nota innihaldið innan 90 daga.

Opnað:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Amneal Pharma fyrirtækismerki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Numient 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/001 (25 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/002 (100 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/003 (240 hörð hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/004 (25 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/005 (100 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/006 (240 hörð hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/007 (25 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/008 (100 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/009 (240 hörð hylki með breyttan losunarhraða)

Numient 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
EU/1/15/1044/010 (25 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/011 (100 hörð hylki með breyttan losunarhraða)
EU/1/15/1044/012 (240 hörð hylki með breyttan losunarhraða)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Numient 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Numient 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Numient 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Numient 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða
Levódópa/karbídópa

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Numient og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Numient
3. Hvernig nota á Numient
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Numient
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Numient og við hverju það er notað

Numient inniheldur tvö mismunandi lyf, sem heita levódópa og karbídópa, í einu hörðu hylki.

- levódópa breytist í efni, sem kallast „dópamín“, í heilanum. Dópamínið hjálpar til við að bæta einkennum Parkinsons-veikinna.
- karbídópa tilheyrir flokki lyfja sem kallast „arómatískir aminosýru dekarboxýlasa hemlar“. Það hjálpar levódópa við að vinna af meiri skilvirkni með því að hægja á hraða niðurbrots levódópa í líkamanum.

Numient er notað til að bæta einkennum Parkinsons-veiki hjá fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Numient

Ekki má nota Numient:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir levódópa eða karbídópa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með þrönghornsgláku (augnkvilla);
- ef þú ert með litfíklaæxli (sjaldgæft æxli í nýrnahettum);
- ef þú tekur inn tiltekin lyf við þunglyndi [ósértækir mónóamínóxydasa- (MAO)hemlar]. Hætta þarf að taka þessi lyf a.m.k. tveimur vikum áður en byrjað er að nota Numient (sjá einnig undir „**Notkun annarra lyfja samhliða Numient**“);
- ef þú hefur einhvern tímann fengið sefunarheilkenni (NMS –mjög sjaldgæf, alvarleg viðbrögð við lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla geðraskanir);
- ef þú hefur einhvern tímann fengið rákvöðvalýsu sem ekki er af völdum áverka (mjög sjaldgæf vöðvaröskun).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Numient er notað ef þú ert með, hefur verið með eða þróar með þér:

- að sofna skyndilega eða finna stundum fyrir mikilli syfju
- hvers konar alvarlegar geðraskanir á borð við geðrof
- þunglyndistilfinningar, sjálfsvígshugleiðingar eða tekur eftir einhverju óvenjulegu í fari þínu
- skjálfta, æsing, ruglástand, sótthita, hraðan púls eða miklar sveiflur á blóðþrýstingi eða tekur eftir að vöðvarnir verða afar stíðir eða kippast ofsafengið til. Ef eitthvað af þessu gerist **skaltu**

leita til læknis þegar í stað

- augnkvilla sem nefnist gleiðhornsgláka, því þá getur þurft að stilla skammtinn og það getur þurft að fylgjast með augnþrýstingi hjá þér
- sortuæxli eða grunsamlegar húðskemmdir
- hjartaáfall, hjartsláttarvandamál, blóðrásar- eða öndunarvandamál
- nýrna- eða lifrарvandamál
- sár í meltingarvegi (sem nefnast “skeifugarnar-” eða “ætisár”)
- innkirtlasjúkdóm (hormónasjúkdóm)
- berkjuastma
- árátthegðun
- krampaköst
- lágan blóðþrýsting eða svimatilfinningu þegar þú stendur upp
- nýjar eða auknar óeðlilegar líkamshreyfingar (hreyfitruflun)

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af framangreindu eigi við um þig skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en byrjað er að nota Numient.

Ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð skaltu láta læknum vita að þú notir Numient.

Hvatastjórnunarröskun

Láttu læknum vita ef þú eða fjölskylda/umönnunaraðili tekur eftir að þú sért að þróa með þér fíkn eða löngun til að hegða þér óeðlilega eða að þú getir ekki staðist hvöt, þörf eða freistingu til að framkvæma tilteknar athafnir sem gætu skaðað þig eða aðra. Slík hegðun er nefnd hvatastjórnunarröskun og getur m.a. birst sem spilafíkn, ofát eða óhófleg eyðsla, kynlífsfíkn eða auknar kynferðislegar hugsanir eða langanir. Vera má að lækningin þurfi að endurskoða meðferðina.

Próf

Verið getur að það þurfi að láta prófa starfsemi hjarta, lifrar, nýrna og blóðfrumna ef meðferð stendur lengi yfir með lyfjum sem innihalda levódópa/karbidópa. Ef tekin eru blóð- eða þvagpróf skal upplýsa læknum eða hjúkrunarfræðinginn um notkun Numient. Það er af því að lyfið getur haft áhrif á niðurstöður sumra prófa.

Börn og unglingar

Notkun Numient er ekki ráðlögð hjá sjúklingum undir 18 ára aldri. Öryggi og verkun Numient hjá sjúklingum undir 18 ára aldri hafa ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Numient

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að sum önnur lyf geta haft áhrif á verkun Numient.

Ekki má nota Numient ef notuð hafa verið lyf, sem kallast ósértækir MAO-hemlar (mónóaminoxýdasa-hemlar), við þunglyndi undangengna 14 daga. Slík lyf eru m.a. ísókarboxazíð og fenelzín. Ekki má nota Numient ef þetta á við um þig og leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita, einkanlega ef þú notar eftirfarandi lyf:

- Önnur lyf við Parkinsons-veiki, s.s. „andkólínvirk lyf“ (t.d. orfenadrín og tríhexýfenidýl), „sértækir MAO-B-hemlar“ (t.d. selegilín og rasagilín) og „COMT-hemill“ (t.d. entakapón).
- Járnúlfat (notað sem meðferð við blóðleysi sem stafar af of lágu járninnihaldi í blóði). Levódópa/karbídópa getur gert líkama þínum erfiðara að nýta sér járn. Þess vegna má ekki nota Numient og fæðubótarefni með járn eða fjölvítamínum á sama tíma. Eftir að annað hvort þeirra hefur verið tekið skulu líða a.m.k. 2-3 klst. áður en hitt lyfið/fæðubótarefnið er tekið.
- Fenótiazín - s.s. klórprómazín, prómazín og próklórperazín (notað við geðsjúkdómum)
- Benzódíazepín s.s. alprazolam, díazepam og lórazepam sem notuð eru við kvíða.
- Þríhringlaga þunglyndislyf (TCA; sem notuð eru við þunglyndi)
- Papaverín (notað til að bæta blóðflæði um líkamann)
- Meðferð við háum blóðþrýstingi (háþrýstingi)
- Fenýtoín sem notað er við flogaköstum (krampaköstum)
- Ísóníazíð sem notað er við berklum
- Dópamínviðtakablokkar sem notaðir eru við geðröskunum, ógleði og uppköstum

Notkun Numient með mat og drykk

Fitu- og hitaeningarík máltíð seinkar þó frásogi levódópa um tvær klukkustundir. Ef í mataræðinu er of mikið af próteini (kjöti, eggjum, mjólk, osti), getur verið að verkun Numient verði ekki sem skyldi. Forðist að taka hylkin samhliða því að neyta fitu- eða próteinríkrar máltíðar.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Numient er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldrinum sem ekki nota getnaðarvarnir. Hins vegar gæti lækinn ákveðið að gefa þér Numient ef væntanlegur ávinningur af meðferðinni er meiri en hugsanleg áhætta fyrir ófædda barnið.

Konur skulu ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Numient stendur.

Akstur og notkun véla

Numient getur valdið svefnhöfð (mikilli syfju) og tilvikum þar sem sjúklingur sofnar skyndilega. Þess vegna skaltu forðast akstur eða athafnir þar sem skert athygli getur stofnað sjálfum þér eða öðrum í hættu á að slasast alvarlega eða deyja (t.d. við stjórnun véla), þar til slík endurtekin tilvik og svefnhöfð hafa gengið til baka.

3. Hvernig nota á Numient

- Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi
- Lækinn segir til um nákvæmlega hve mörg hylki af Numient skuli taka á dag
- Ef þú hefur aldrei fengið levódópa áður, er venjulegur upphafsskammtur af Numient 95 mg hylki þrisvar á dag í þrjá daga. Lækinn kann að auka skammtinn á degi fjögur eftir því hvernig þú svarar meðferð
- Ef þú hefur fengið levódópa áður, ákvarðar lækinn viðeigandi upphafsskammt sem byggist á núverandi levódópa skammti
- Numient á að taka á u.þ.b. 6 klst. fresti en ekki meira en 5 sinnum á dag
- Takið inn lyfið með glasi af vatni. **Gleypa skal** hylkin í heilu lagi. **Ekki má** brjóta, mylja eða tryggja hylkin
- Einnig má, ef erfitt er að gleypa hylki, gefa lyfið með því að opna hylkið varlega og dreifa öllu innihaldinu á lítið magn (2 matskeiðar) af mjúkri fæðu eins og eplasósu, jógúrt eða búðingi. Ekki hita lyfja- og fæðublönduna og ekki strá innihaldi hylkisins á heita fæðu. Gleypa ætti

lyfja- og fæðublönduna alveg og strax án þess að tryggja og ekki skal geyma hana til síðari notkunar

- Takið hylkin með reglulegu millibili samkvæmt fyrirmælum læknisins
- Ekki má breyta tímasetningum sem hylkin eru tekin eða önnur lyf við Parkinsons-veiki án þess að ráðfæra sig við lækinn áður. Ekki skal taka Numient hylkin sjaldnar en á 4 klukkustunda fresti
- Numient má taka með eða án fæðu. Forðist að taka hylkin með fitu- eða próteinríkri máltíð því það lengir tímann sem það tekur fyrir lyfið að virka.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef talið er að áhrif Numient séu of sterk eða veik eða ef upp koma hugsanlegar aukaverkanir
- Læknirinn kann að auka eða minnka skammtinn og stilla skammtatíðni eftir því hvernig svörin þín við meðferðinni er.

Ef tekinn er stærri skammtur af Numient en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Numient en mælt er fyrir um (eða einhver hefur látið ofan í sig Numient fyrir slysi) skal leita tafarlaust til læknisins eða lyfjafræðings. Ef um er að ræða ofskömmun getur þú fundið fyrir ruglingi eða æsing og hjartsláttur getur verið hægar eða hraðari en venjulega.

Ef gleymist að taka skammt af Numient

Takið hann strax og munað er eftir því nema komið sé of nálægt því að taka næsta skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka skal skammtana sem eftir eru á réttum tíma.

Ef hætt er að nota Numient

Ekki má hætta að taka eða breyta Numient skömmum án þess að ræða áður við lækinn jafnvel þótt líðanin sé betri.

Ekki hætta skyndilega að taka Numient

Það getur valdið vöðvavandamálum, sótthita og geðrænum breytingum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef þú ert með einhver af eftirfarandi einkennum meðan á meðferð með Numient stendur, **skaltu leita tafarlaust til læknisins:**

- Blæðingar í maga eða þörmum sem vart verður við sem blóð í hægðum eða dökkar hægðir
- Ofnæmisviðbrögð sem m.a. geta birst sem ofsakláði (netfluútbrot), kláði, útbrot, bólgur í andlit, vörum, tungu eða hálsi. Þetta getur valdið öndunar- eða kyngingarörðugleikum
- Vöðvarnir verða stífir eða rykkjast ofsalega til, þú finnur fyrir skjálfta, æsingi, ruglástandi, sótthita, hröðum púls eða miklum sveiflum á blóðþrýstingi. Þetta geta verið einkenni um sefunarheilkenni (NMS, mjög sjaldgæf alvarleg viðbrögð við lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla raskanir á miðtaugakerfinu) eða rákvöðvalýsu (mjög sjaldgæf vöðvatruflun)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Magaþægindi (ógleði)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þyngdartap
- Að sjá eða heyra eitthvað sem er óraunverulegt, þunglyndi, kvíði, svefnhöfði (mikil syfja), erfiðleikar við að sofna eða halda sér vakandi, óeðlilegir draumar, ruglástand, skert minni og hugsun
- Snúningur og endurtekna hreyfingar eða óeðlileg líkamsstaða sem stafar af ósjálfráðum vöðvasamdráttum (dystonia) óeðlilegar ósjálfráðar hreyfingar (dyskinesia), af og á fyrirbrigði (þau skipti sem lyfið virkar og síðan fer það að hætta að virka við að hafa stjórn á einkennum), versnandi Parkinsons-veiki, óeðlilegt göngulag, svimi, mikil syfja, náladofti í handleggjum og/eða fótleggjum, skjálfti, höfuðverkur
- Óreglulegur hjartsláttur
- Hár blóðþrýstingur, óeðlilega lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- Mæði
- Kvíðverkur, hægðatregða, niðurgangur, munnþurrkur, uppköst
- Hitakófi, ofsviti, útbrot
- Vöðvakrampar
- Byltur
- Bólgnir handleggir og/eða fótleggir
- Brjóstverkur ótengdur hjartasjúkdómi
- Þróttleysi, þreyta

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sortuæxli (tegund húðkrabbameins)
- Blóðskortur (fækkun rauðra blóðkorna)
- Minnkuð matarlyst, þyngdaraukning
- Geðrofstilvik, æsing
- Hvatastjórnunarröskun (sjá hér að neðan)
- Tilvik þar sem sjúklingur sofnaðir skyndilega, fótaeirð (ópægileg tilfinning í fótum með knýjandi löngun til að hreyfa þá), erfiðleikar við að opna munninn, krampar
- Tvísýni, vikkud sjáöldur, óskýr sjón
- Þungur hjartsláttur
- Yfirlið, blóðsegi eða bólga í blóðæðum
- Blæðingar í maga eða þörmum, ættisár, kyngingarerfiðleikar, meltingartregða, óbragð í munni, sviði í tungu, mikill vindgangur eða loft (upphemba)
- Ofnæmisviðbrögð sem m.a. geta birst sem ofsakláði (netfluútbrot), kláði, útbrot, bólgur í andlit, vörum, tungu eða hálsi, óndunar- eða kyngingarerfiðleikar, kláði.
- Ófær um þvaglát
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Hækkað magi, sykurs, þvagsýru og/eða lifrarsíma í blóði
- Óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófs og/eða blóð í þvagi

Einnig geta eftirfarandi aukaverkanir komið upp

- Ekki hægt að standast hvöt til að framkvæma aðgerð sem gæti verið skaðleg, m.a.:
 - Sterk spilafíkn þrátt fyrir alvarlegar afleiðingar fyrir sjálfa(n) sig eða fjölskylduna
 - Breyttur eða aukinn kynferðislegur áhugi og hegðun sem varðar bæði þig og aðra, t.d. aukin kynhvöt
 - Óviðráðanleg og óhófleg kaupsýki eða eyðsla
 - Ofát (neysla mikillar fæðu á stuttum tíma) eða árattuát (neysla meiri fæðu en venjulega og meira en þarf til að seðja hungrið)

Látið lækinn vita ef þú finnur fyrir slíkri hegðun. Hann ræðir þá ýmsa möguleika til að stjórna og draga úr einkennum.

Einnig hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum, en líkur á því að þær komi fyrir eru óþekktar:

- Fjöldi blóðkorna of lítill (hvít blóðkorn, blóðflögur)
- Lyfjamisnotkun tiltekinna lyfja sem notuð eru til meðferðar við Parkinsons-veiki
- Sjálfsvígstilraun, vistarfíring, auknar kynferðislanganir

- Verulega lengdar, óeðlilegar augnhreyfingar, Horner heilkenni (slapandi augnlok, lítið sjáaldur og minni svitnun öðru megin á andliti) kippir í augnloki
- Óeðlilegt öndunarmynstur
- Mikið eða dökkliðað munnvatn, tannagnístran, hiksti
- Hárlos, útbrot (þ.m.t. alvarleg útbrot sem nefnast Henoch-Schönlein blóðdílásótt), dökkleitur sviti

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Numient

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið við lægri hita en 30 °C. Geymið í upprunalegum umbúðum, til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Eftir að glasið hefur verið opnað skal innihaldið notað innan 90 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Numient inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru levódópa og karbídópa
 - Hvert 95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 95 mg levódópa og 23,75 mg karbídópa (sem einhýdrat)
 - Hvert 145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 145 mg levódópa og 36,25 mg karbídópa (sem einhýdrat)
 - Hvert 195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 195 mg levódópa og 48,75 mg karbídópa (sem einhýdrat)
 - Hvert 245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða inniheldur 245 mg levódópa og 61,25 mg karbídópa (sem einhýdrat)
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, mannítól, tartarsýra, etýlsellulósi, hýprósellulósi, natríum sterkju glýkólat, natríumlárylsúlfat, póvidon, talkúm, metakrýlsýra – metýl metakrýlat samfjölíður (1:1), metakrýlsýra – metýl metakrýlat samfjölíður (1:2), tríetýlsítrat, kroskarmellósa natríum og magnesíum stearat
- Innihaldsefnin í harða hylkinu eru indígókarmín (E132) lake, gult járnnoxíð (E172), títandíoxíð (E171) og gelatína
- Innihaldsefnin í blekinu eru SB-6018 blátt blek, gljálakk (E904), própýlenglýkól og indígókarmín (E132) lake

Lýsing á útliti Numient og pakkningastærðir

Numient er hart hylki með breyttan losunarhraða.

95 mg/23,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Hvítt hylki með bláu loki 18×6 mm sem prentað er á „IPX066“ og „95“ með bláu bleki.

145 mg/36,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Ljósblátt hylki með bláu loki 19×7 mm sem prentað er á „IPX066“ og „145“ með bláu bleki.

195 mg/48,75 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Gult hylki með bláu loki 24×8 mm sem prentað er á „IPX066“ og „195“ með bláu bleki.

245 mg/61,25 mg hart hylki með breyttan losunarhraða

Blátt hylki með bláu loki 23×9 mm sem prentað er á „IPX066“ og „245“ með bláu bleki.

Numient hylki eru afgreidd í plastglösum með þurrkefni og plastloki, fáanleg í glösum með 25, 100 eða 240 hart hylkjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.