

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Numient 95 mg/23,75 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 145 mg/36,25 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 195 mg/48,75 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 245 mg/61,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule rigide a rilascio modificato da 95 mg/23,75 mg

Ogni capsula contiene 95 mg di levodopa e 23,75 mg di carbidopa (monoidrato)

Capsule rigide a rilascio modificato da 145 mg/36,25 mg

Ogni capsula contiene 145 mg di levodopa e 36,25 mg di carbidopa (monoidrato)

Capsule rigide a rilascio modificato da 195 mg/48,75 mg

Ogni capsula contiene 195 mg di levodopa e 48,75 mg di carbidopa (monoidrato)

Capsule rigide a rilascio modificato da 245 mg/61,25 mg

Ogni capsula contiene 245 mg di levodopa e 61,25 mg di carbidopa (monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato

Capsula rigida a rilascio modificato da 95 mg/23,75 mg

Corpo bianco e testa blu di 18 × 6 mm con stampato "IPX066" e "95" in inchiostro blu.

Capsula rigida a rilascio modificato da 145 mg/36,25 mg

Corpo azzurro e testa blu di 19 × 7 mm con stampato "IPX066" e "145" in inchiostro blu.

Capsula rigida a rilascio modificato da 195 mg/48,75 mg

Corpo giallo e testa blu di 24 × 8 mm con stampato "IPX066" e "195" in inchiostro blu.

Capsula rigida a rilascio modificato da 245 mg/61,25 mg

Corpo blu e testa blu di 23 × 9 mm con stampato "IPX066" e "245" in inchiostro blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico di pazienti adulti affetti da morbo di Parkinson.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si raccomanda di somministrare Numient per via orale, circa ogni 6 ore. La somministrazione del medicinale più di 5 volte al giorno non è raccomandata.

Le capsule possono essere usate in uno unico dei vari dosaggi o in combinazione con capsule di dosaggi diversi, secondo necessità. L'uso di questo medicinale con altri medicinali contenenti levodopa non è stato studiato.

Attenersi alla dose raccomandata al momento dell'inizio del trattamento, adattandola in base alla risposta clinica.

Dose iniziale e titolazione nei pazienti naive alla levodopa

La dose iniziale è una capsula contenente 95 mg di levodopa e 23,75 mg di carbidopa tre volte al giorno (TID) per i primi tre giorni; questa dose può essere aumentata a una capsula rigida a rilascio modificato contenente 145 mg di levodopa e 36,25 mg di carbidopa tre volte al giorno a partire dal Giorno 4 di trattamento.

Ulteriori aumenti della dose devono essere personalizzati in base alla risposta clinica. La dose giornaliera deve essere determinata mediante attenta titolazione. I pazienti devono continuare la terapia alla minima dose necessaria per ottenere il controllo dei sintomi e ridurre al minimo reazioni avverse come discinesia e nausea.

L'esperienza con dosi giornaliere totali superiori a 1.170 mg di levodopa somministrate a pazienti naive alla levodopa è limitata.

Passaggio dei pazienti da altri medicinali a rilascio immediato a base di levodopa/inibitori (carbidopa o benserazide) della dopa decarbossilasi (DDC) a Numient

Date le caratteristiche farmacocinetiche di Numient, le dosi e la frequenza della somministrazione del medicinale non sono direttamente interscambiabili con quelle di altri medicinali a rilascio immediato a base di levodopa/inibitori della DDC (vedere paragrafo 5.2).

Quando i pazienti passano inizialmente da altri medicinali a rilascio immediato a base di levodopa/inibitori della DDC a Numient, per il dosaggio iniziale si raccomandano le linee guida per la conversione del dosaggio fornite in Tabella 1.

Tabella 1: Linee guida per la conversione iniziale da medicinale a rilascio immediato (immediate release, IR) a base di levodopa/inibitori della DDC a Numient in pazienti con morbo di Parkinson.

Dose giornaliera totale di levodopa con levodopa/inibitori DDC a rilascio immediato (mg)	Dose giornaliera totale iniziale di Numient (levodopa in mg)	Dose iniziale suggerita di Numient
400-549	855	3 capsule rigide da 95 mg/23,75 mg TID
550-749	1.140	4 capsule rigide da 95 mg/23,75 mg TID
750-949	1.305	3 capsule rigide da 145 mg/36,25 mg TID
950-1.249	1.755	3 capsule rigide da 195 mg/48,75 mg TID
≥ 1.250	2.340	4 capsule rigide da 195 mg/48,75 mg TID oppure
	2.205	3 capsule rigide da 245 mg/61,25 mg TID

Quando i pazienti passano inizialmente da levodopa/inibitori della DDC a rilascio immediato a inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT) (come entacapone) a Numient, per il dosaggio iniziale si raccomandano le linee guida per la conversione del dosaggio fornite in Tabella 2.

Tabella 2: Linee guida per la conversione iniziale da levodopa/inibitori della DDC a rilascio immediato più inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT) (come entacapone) a Numientin pazienti con morbo di Parkinson

Dose giornaliera totale di levodopa (mg) nella combinazione levodopa/inibitori DDC/entacapone	Dose giornaliera totale iniziale di Numient (levodopa in mg)	Dose iniziale suggerita di Numient
400-549	1.140	4 capsule rigide 95 mg/23,75 mg TID
550-749	1.470	2 capsule rigide 245 mg/61,25 mg TID
750-949	1.755	3 capsule rigide 195 mg/48,75 mg TID
950-1.249	2.205	3 capsule rigide 245 mg/61,25 mg TID
≥ 1.250	2.940	4 capsule rigide 245 mg/61,25 mg TID

Quando i pazienti passano da medicinalia base di levodopa/inibitori della DDCa Numient, la dose deve essere aggiustata per mantenere un sufficiente controllo dei sintomi. Se non si ottiene un sufficiente controllo dei sintomi, la frequenza di somministrazione può essere cambiata da tre volte al giorno a un massimo di cinque volte al giorno. Negli studi su pazienti con morbo di Parkinson in stadio avanzato vi sono dati limitati sull'uso di dosi superiori a 2.450 mg di levodopa e 612.5 mg di carbidopa somministrati come Numient.

La dose giornaliera totale finale di levodopa ottenuta con Numient è circa doppia rispetto alla dose giornaliera totale finale di levodopa ottenuta con le compresse a rilascio immediato, mentre la dose giornaliera totale finale di levodopa ottenuta con Numient è circa tre volte la dose giornaliera totale finale di levodopa ottenuta con la combinazione levodopa/inibitori della DDC/entacapone.

Passaggio dei pazienti in modo specifico da altri medicinalia rilascio modificato a base di levodopa/inibitori della DDCa Numient

Sono disponibili informazioni limitate riguardo al passaggio a Numient di pazienti al momento trattati con altri prodotti a base di levodopa/ inibitori della DDC a rilascio modificato. Può essere necessario diminuire di circa il 30 % la dose giornaliera totale iniziale di Numient descritta nella Tabella 1 sopra riportata nel caso di pazienti che passino in modo specifico da medicinalia base di levodopa/inibitori della DDCa rilascio modificato a Numient.

Mantenimento

Dal momento che il morbo di Parkinson è progressivo, si raccomandano valutazioni cliniche periodiche. La terapia deve essere personalizzata e aggiustata per ogni paziente in base alla risposta terapeutica desiderata.

Aggiunta di altri medicinali per il trattamento del morbo di Parkinson

L'assunzione di levodopa/carbidopa a rilascio modificato può essere impiegata assieme ad altri medicinali per il trattamento del morbo di Parkinson. Tuttavia, possono essere necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 4.5.).

Interruzione della terapia

Casi sporadici di un complesso sintomatologico simile alla sindrome neurolettica maligna (SNM) sono stati associati a riduzioni della dose e interruzione dell'assunzione di medicinali contenenti levodopa/carbidopa. I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione in caso di necessità di riduzione o interruzione improvvisa dell'assunzione delle capsule di levodopa/carbidopa a rilascio modificato, specialmente se il paziente assume antipsicotici (vedere paragrafo 4.4).

In caso di necessità di anestesia generale, è possibile continuare l'assunzione delle capsule di levodopa/carbidopa a rilascio modificato, purché al paziente sia permesso assumere medicinali per via orale. Se la terapia viene sospesa temporaneamente, deve essere somministrata la dose abituale non appena il paziente sia in grado di assumere medicinali per via orale.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose del medicinale a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

L'impatto della funzionalità renale sulla clearance di levodopa/carbidopa è limitato (vedere paragrafo 5.2). Numient non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale. Si raccomanda di somministrare il medicinale con cautela ai pazienti affetti da grave malattia renale (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

Numient non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. Si raccomanda di somministrare il medicinale con cautela ai pazienti affetti da grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Numient nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Numient deve essere somministrato con un bicchiere d'acqua e può essere assunto sia con o senza cibo. I pasti ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ritardano di due ore l'assorbimento della levodopa. Inoltre, i pasti ad alto contenuto proteico possono compromettere la risposta clinica diminuendo l'assorbimento della levodopa (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, Numient non deve essere assunto in concomitanza con pasti ad alto contenuto proteico. La capsula rigida a rilascio modificato deve essere ingerita intera e non deve essere masticata o frantumata allo scopo di mantenere l'effetto a

rilascio modificato del medicinale a base di levodopa/carbidopa. Alternativamente, nel caso dei pazienti che abbiano problemi a ingerire la capsula, il medicinale può essere somministrato aprendo con cautela la capsula e spargendo l'intero contenuto su una piccola quantità (per es. 2 cucchiaini) di cibo morbido come purea di mele, yogurt o budino. La miscela medicinale/cibo deve essere ingerita interamente e immediatamente senza masticare e non deve essere conservata per l'uso futuro (vedere paragrafo 4.5). Non è possibile escludere che il calore possa modificare le proprietà del medicinale, pertanto non riscaldare il medicinale o aggiungerlo a cibo caldo.

I prodotti contenenti solfato ferroso devono essere somministrati separatamente da levodopa/carbidopa, con l'intervallo temporale più lungo possibile tra le somministrazioni (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Glaucoma ad angolo chiuso.
- Feocromocitoma.
- Co-somministrazione con inibitori non selettivi delle monoamino ossidasi (MAO). Questi inibitori devono essere sospesi almeno due settimane prima dell'avvio della terapia (vedere paragrafo 4.5).
- Una precedente anamnesi di sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o rabdomiolisi non traumatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul SNC e disturbi mentali

Sonnolenza ed episodi di sonno improvviso

La levodopa è stata associata a sonnolenza ed episodi di sonno improvviso (vedere paragrafo 4.7). Il sonno improvviso durante le attività quotidiane, in alcuni casi senza consapevolezza o segni premonitori, è stato riferito molto raramente. I pazienti devono essere informati a tale riguardo e invitati a prestare cautela alla guida di veicoli e in caso di utilizzo di macchinari durante il trattamento (vedere paragrafo 4.7). I pazienti che lamentano sonnolenza e/o abbiano avuto un episodio di sonno improvviso devono astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari. Può inoltre essere presa in considerazione una riduzione della dose o la conclusione della terapia.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Sono stati riferiti casi sporadici di un complesso sintomatologico simile alla SNM associati a riduzioni della dose e interruzione dell'assunzione di medicinale contenenti levodopa/carbidopa. La SNM è una sindrome potenzialmente pericolosa per la vita, caratterizzata da febbre o ipertermia e che può essere associata a rabdomiolisi. Sono state segnalate manifestazioni neurologiche, tra cui rigidità muscolare, movimenti involontari, alterazioni dello stato di coscienza, cambiamenti dello stato mentale; altri disturbi, quali disfunzione autonoma, tachicardia, tachipnea, sudorazione, iper- o ipotensione; risultati di laboratorio, quali innalzamento della creatina fosfochinasi, leucocitosi, mioglobinuria e aumento della mioglobina sierica. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati con attenzione se la dose di levodopa/carbidopa viene ridotta improvvisamente o interrotta, specialmente nel caso dei pazienti che assumono antipsicotici (vedere paragrafo 4.2).

Disturbi mentali

I pazienti possono manifestare stati mentali nuovi o peggiorati o cambiamenti comportamentali, che possono essere gravi, compreso comportamento di tipo psicotico e comportamento suicida durante il trattamento con levodopa o dopo l'avvio o l'aumento della dose di levodopa. Questi pensieri e comportamenti anomali possono consistere in uno o più modi diversi, compresi ansia, depressione, ideazione paranoide, manie, allucinazioni, confusione, comportamento di tipo psicotico, disorientamento, comportamento aggressivo, agitazione e delirio.

I pazienti con un disturbo psicotico maggiore o un'anamnesi di disturbo psicotico devono essere trattati con cautela con levodopa/carbidopa, a causa del rischio di esacerbazione della psicosi. Inoltre, alcuni medicinali usati per trattare la psicosi possono esacerbare i sintomi del morbo di Parkinson e possono ridurre l'efficacia di levodopa/carbidopa. L'uso concomitante di antipsicotici deve essere monitorato con attenzione, per evitare un peggioramento dei sintomi motori del morbo di Parkinson, specialmente quando vengono usati antagonisti del recettore D2 (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e i responsabili della loro assistenza devono essere informati che i pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa, possono manifestare sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi, compresi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e compulsiva e sindrome da disregolazione della dopamina. Se si sviluppano sintomi di questo tipo, si raccomanda di rivalutare il trattamento.

Discinesia

I medicinali contenenti levodopa provocano discinesia, che può rendere necessario un aggiustamento del trattamento. La carbidopa consente a una maggior quantità di levodopa di raggiungere il cervello e formare una maggior quantità di dopamina, aumentando il rischio di alcune reazioni avverse a carico del SNC, compresa la discinesia. Si raccomanda di monitorare i pazienti per l'insorgenza o l'evoluzione di discinesia e di aggiustare le dosi di levodopa/carbidopa di conseguenza.

Ipotensione ortostatica

Levodopa/carbidopa può provocare ipotensione ortostatica. Si deve usare con cautela levodopa/carbidopa in caso di impiego concomitante di medicinali che possono provocare ipotensione ortostatica, per es. i medicinali antipertensivi.

Glaucoma

I pazienti con glaucoma ad angolo aperto cronico possono essere trattati con cautela con levodopa/carbidopa, purché la pressione intraoculare sia ben controllata e il paziente venga monitorato attentamente per eventuali cambiamenti nella pressione intraoculare durante la terapia.

Melanoma

Studi epidemiologici hanno mostrato che i pazienti con morbo di Parkinson possiedono un rischio più alto (da 2 a circa 6 volte maggiore) di sviluppare melanoma rispetto alla popolazione generale. Non è chiaro se l'aumento del rischio sia dovuto al morbo di Parkinson o ad altri fattori, come ad esempio i medicinali usati per trattare il morbo di Parkinson.

Per i motivi sopra indicati, si consiglia ai pazienti e ai medici prescrittori di monitorare spesso e regolarmente la presenza di melanomi durante l'uso di levodopa/carbidopa, specialmente nei pazienti con lesioni cutanee sospette e non diagnosticate o con un'anamnesi di melanoma. Si raccomandano esami della cute periodici eseguiti da persone opportunamente qualificate (per es. dermatologi).

Analisi di laboratorio

In seguito a trattamento a lungo termine con levodopa/carbidopa, si sono osservate riduzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito. In caso di terapia prolungata si raccomandano valutazioni periodiche della funzionalità epatica, emopoietica, cardiovascolare e renale.

I preparati a base di levodopa/carbidopa possono determinare risultati falsi positivi per i corpi chetonici se vengono utilizzati test con striscia reattiva per determinare l'eventuale chetonuria. Questa reazione non cambia in caso di bollitura del campione di urina. Possono essere ottenuti risultati falsi negativi in caso di applicazione di metodi basati sulla glucosio-ossidasi per la glicosuria.

Popolazioni speciali

Levodopa/carbidopa deve essere somministrata con cautela a pazienti con cardiopatia ischemica, gravi malattie cardiovascolari o polmonari, asma bronchiale, malattia renale, epatica o endocrina oppure anamnesi di ulcera peptica (a causa della possibilità di emorragia gastrointestinale superiore) e anamnesi di convulsioni.

Prestare cautela nella somministrazione di levodopa/carbidopa ai pazienti con un'anamnesi di infarto miocardico che presentino aritmie atriali, nodali o ventricolari residue. In questi pazienti la funzione cardiaca deve essere monitorata con particolare attenzione durante il periodo iniziale di aggiustamento della dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori delle monoamino ossidasi:

Gli inibitori non selettivi delle monoamino ossidasi devono essere interrotti almeno 2 settimane prima dell'avvio del trattamento con le capsule di medicinale a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato (vedere paragrafo 4.3).

Numient può essere assunto in concomitanza alla dose raccomandata di un inibitore delle MAO selettivo per l'inibitore delle MAO di tipo B, come la selegilina e la rasagilina. Esiste una nota interazione farmaco-farmaco fra levodopa e gli inibitori delle MAO di tipo B che potenzia gli effetti di levodopa. La combinazione può essere associata a grave ipotensione ortostatica.

È possibile che la dose di levodopa debba essere ridotta quando viene aggiunto un inibitore delle MAO selettivo per il tipo B. I pazienti devono terapia essere mantenuti alla dose minima necessaria per ottenere il controllo dei sintomi e ridurre al minimo le reazioni avverse.

Antagonisti del recettore D2 della dopamina, benzodiazepine e isoniazide

Gli antagonisti del recettore D2 della dopamina (per es. fenotiazine, butirrofenoni, risperidone), le benzodiazepine e isoniazide possono ridurre gli effetti terapeutici della levodopa. I pazienti che assumono questi medicinali assieme a levodopa/carbidopa devono essere monitorati attentamente per la perdita di risposta terapeutica.

Antidepressivi triciclici

Si sono avute rare segnalazioni di reazioni avverse, comprese ipertensione e discinesia, derivanti dall'uso concomitante di antidepressivi triciclici e levodopa/carbidopa.

Antipertensivi

È stata osservata ipotensione posturale sintomatica quando combinazioni di levodopa e un inibitore della decarbossilasi sono aggiunti al trattamento di pazienti già in terapia con alcuni antipertensivi.

Durante la fase di titolazione del trattamento con questo medicinale a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato, possono rendersi necessari aggiustamenti della dose dei medicinali antipertensivi.

Anticolinergici

I medicinali anticolinergici possono agire in modo sinergico con la levodopa, allo scopo di migliorare i tremori. L'uso concomitante può tuttavia provocare un peggioramento dei disturbi motori involontari. I medicinali anticolinergici possono compromettere l'effetto della levodopa, a causa di un ritardo dell'assorbimento. Può essere necessario un aggiustamento della dose di levodopa.

Fenitoina e papaverina:

Si sono avute rare segnalazioni che gli effetti benefici della levodopa, nel morbo di Parkinson, sono annullati dalla fenitoina e dalla papaverina. I pazienti che assumono questi medicinali insieme a levodopa/carbidopa devono essere monitorati attentamente per la perdita di risposta terapeutica.

Inibitori delle COMT

L'effetto della co-somministrazione di questo prodotto a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato e di inibitori delle COMT come entacapone non è stato studiato. L'aggiunta di entacapone a levodopa/carbidopa ha dimostrato di aumentare la biodisponibilità della levodopa del 30 %. È possibile che la dose delle capsule di medicinale a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato debba essere ridotta in caso di uso concomitante di inibitori delle COMT.

Sali ferrosi:

Levodopa/carbidopa e sali ferrosi o multivitamine contenenti sali ferrosi devono essere co-somministrati con cautela. I sali ferrosi possono formare chelati con levodopa e carbidopa. I prodotti contenenti solfato ferroso devono essere somministrati separatamente da levodopa/carbidopa, con l'intervallo più lungo possibile tra le somministrazioni (vedere paragrafo 4.2).

Interazione con l'alcol

In vivo, la co-somministrazione di Numient con quantità di alcol fino al 40 % volume/volume (vol./vol.) non ha determinato un rilascio immediato e improvviso (effetto "dose dumping") della levodopa o della carbidopa.

Interazione con i pasti

Nei soggetti adulti la somministrazione orale di Numient dopo un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ha ridotto la C_{max} della levodopa del 21 %, mentre l'entità complessiva dell'assorbimento di levodopa (AUC_{inf}) era simile (aumento del 13 %) a quella osservata nello stato di digiuno (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di pasti ad alto contenuto di grassi e calorie ritarda l'assorbimento della levodopa fino a 2 ore (vedere paragrafo 4.2).

In seguito a somministrazione del contenuto delle capsule rigide a rilascio modificato cosperso su una piccola quantità (per es. 2 cucchiaini) di cibo morbido, come la purea di mele, yogurt o budino, la velocità e l'entità dell'assorbimento della levodopa erano simili a quelle osservate nello stato di digiuno.

La levodopa compete per il trasporto con alcuni amminoacidi, pertanto i pasti ad alto contenuto proteico possono compromettere l'assorbimento della levodopa.

Effetti della levodopa e della carbidopa sul metabolismo di altri medicinali

Gli effetti di inibizione o induzione della levodopa e della carbidopa non sono stati indagati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di levodopa/carbidopa nelle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Numient non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usino misure contraccettive, salvo quando i benefici per la donna superino i possibili rischi per il nascituro.

Allattamento

La carbidopa è escreta nel latte di ratto, ma non è noto se la carbidopa o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano. In uno studio di una donna con morbo di Parkinson che allattava al seno è stata riferita escrezione della levodopa nel latte materno. Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di levodopa/carbidopa o dei loro metaboliti sui neonati/lattanti. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Numient.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di levodopa o carbidopa sulla fertilità negli esseri umani. Gli effetti della levodopa sulla fertilità sono stati esaminati in studi sui topi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La levodopa compromette in modo notevole la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati come la sonnolenza e i capogiri segnalati con queste capsule di levodopa/carbidopa a rilascio modificato possono influire sulla capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

I pazienti trattati con le capsule di levodopa/carbidopa a rilascio modificato che manifestano sonnolenza e/o episodi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida di veicoli o da attività nelle quali la compromissione della vigilanza possa mettere loro stessi o altri a rischio di gravi lesioni o di morte (per es. utilizzo di macchinari), fino alla risoluzione di tali episodi ricorrenti e della sonnolenza (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Numient sono state nausea, osservata in circa il 12 % di tutti i pazienti; capogiri, cefalea, ediscinesia, ciascuna osservata in circa l'8 % di tutti i pazienti, e insonnia osservata in circa il 6 % di tutti i pazienti. Negli studi clinici con Numient sono stati riferiti gravi eventi di emorragia gastrointestinale (non comuni) e di edema allergico (non comuni). Con i medicinali a base di levodopa/carbidopa si può osservare un complesso sintomatologico simile alla sindrome neurolettica maligna e alla rabdomiolisi, sebbene non siano stati identificati casi negli studi clinici con Numient.

Tabella con l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito, in base alla Classificazione per sistemi e organi (SOC) e alla frequenza (Tabella 3). La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 3. Reazioni avverse

	Reazioni avverse osservate nello sviluppo clinico di Numient			
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota ^{a)}
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Melanoma (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo ponderale	Diminuzione dell'appetito, aumento ponderale	
Disturbi psichiatrici		Compromissione cognitiva, stato confusionale, allucinazioni, depressione (vedere paragrafo 4.5), ansia, sogni anomali, insonnia	Episodi psicotici, disturbo del controllo degli impulsi (vedere paragrafo 4.4), agitazione	Tentativo di suicidio (vedere paragrafo 4.4), disorientamento, sindrome da disregolazione dopaminergica, euforia, aumento della libido
Patologie del sistema nervoso		Distonia, fenomeno "on" e "off", discinesia, sonnolenza, disturbi della deambulazione, capogiri, peggioramento del morbo di Parkinson, parestesia, cefalea, tremiti	Convulsioni, sonno improvviso (vedere paragrafo 4.4), trisma, sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), atassia
Patologie dell'occhio			Visione offuscata, diplopia, midriasi	Crisi oculogiriche, attivazione della sindrome di Horner latente, blefarospasmo
Patologie cardiache		Disturbi del ritmo cardiaco ^{b)} (vedere paragrafo 4.4)	Palpitazioni	
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.9), ipertensione (vedere paragrafo 4.5)	Sincope, tromboflebite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Respirazione anomala, raucedine

	Reazioni avverse osservate nello sviluppo clinico di Numient			
Classificazione e per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota ^{a)}
Patologie gastrointestinali	Nausea	Dolore addominale, stipsi, diarrea, secchezza delle fauci, vomito	Emorragia gastrointestinale, ulcera peptica (vedere paragrafo 4.4), disfagia, dispepsia, disgeusia, glossodinia, flatulenza	Saliva scura, bruxismo, singhiozzi, scialorrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Vampate di calore, iperidrosi, eruzioni cutanee (vedere paragrafo 4.3)	Edema allergico, prurito (vedere paragrafo 4.3)	Porpora di Henoch-Schönlein, orticaria (vedere paragrafo 4.3), alopecia, esantema, sudorazione scura
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari		
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria	Urina scura, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Cadute, edema periferico, dolore toracico non cardiaco, astenia, affaticamento	Malessere	
Esami diagnostici			Tassi elevati di AST, ALT, LDH, bilirubina, glicemia, creatinina, acido urico; tassi ridotti di emoglobina ed ematocrito; ematuria	Tassi elevati di azoto ureico, fosfatasi alcalina; test di Coomb positivo; presenza di leucociti e batteri nell'urina

a) Reazioni avverse non osservate durante lo sviluppo clinico di Numient, ma segnalate con altri medicinali a base di levodopa/carbidopa.

b) Termine composto che include fibrillazione atriale, flutter atriale, blocco atrioventricolare, blocco di branca, sindrome del seno malato, bradicardia e tachicardia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sonno improvviso

Numient è associato a sonnolenza ed è stato associato molto raramente a eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di sonno improvviso.

Disturbi del controllo degli impulsi

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa si possono verificare gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, sindrome da acquisto compulsivo, alimentazione eccessiva o compulsiva (vedere paragrafo 4.4).

Valori di laboratorio

Molto raramente, nei pazienti in terapia con levodopa/carbidopa sono stati riportati casi di diagnosi errata di feocromocitoma. Esercitare cautela quando si interpretano i livelli plasmatici e urinari delle catecolamine e dei rispettivi metaboliti nei pazienti in terapia con levodopa o levodopa/carbidopa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

È prevedibile che i sintomi acuti del sovradosaggio da levodopa/inibitori della DDC derivino dalla sovrastimolazione dopaminergica. Dosi di alcuni grammi possono provocare disturbi del SNC, con una maggior probabilità di disturbi cardiovascolari (per es. ipotensione, tachicardia sinusale) e problemi psichiatrici più gravi a dosi più alte. Il sovradosaggio da levodopa può dare origine a complicanze sistemiche, secondarie alla sovrastimolazione dopaminergica.

Trattamento

La gestione del sovradosaggio acuto da preparati a base di levodopa/DDC è analogo alla gestione del sovradosaggio acuto da levodopa. La piridossina non è efficace nell'annullare le azioni di questo medicinale combinato. È necessario avviare il monitoraggio elettrocardiografico e tenere il paziente sotto attenta osservazione per lo sviluppo di aritmie; se necessario somministrare un'opportuna terapia antiaritmica. La successiva gestione si deve basare sulle indicazioni cliniche o sulle raccomandazioni del centro antiveleni nazionale, se disponibili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani: agentidopaminergici, codice ATC: N04BA02

Meccanismo d'azione

La levodopa è un precursore della dopamina e viene somministrata come terapia sostitutiva della dopamina nel morbo di Parkinson.

La carbidopa è un inibitore della decarbossilasi degli amminoacidi aromatici periferica. Previene il metabolismo della levodopa a dopamina nella circolazione periferica, garantendo che una

quotamaggiore della dose raggiunga il cervello, dove la dopamina esercita i propri effetti terapeutici. Unadose di inferiore di levodopa può essere utilizzata quandoviene co-somministrata assieme a carbidopa, riducendo l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati periferici.

Effetti farmacodinamici

In seguito a somministrazione orale la levodopa viene rapidamente decarbossilata a dopamina nei tessuti extracerebrali, pertanto solo una piccola porzione di una data dose viene trasportata immutata al sistema nervoso centrale. Per questo motivo, sono necessarie dosi elevate di levodopa per ottenere un effetto terapeutico adeguato, che spesso possono essere accompagnate da nausea e altre reazioni avverse, alcune delle quali sono attribuibili alla dopamina che si forma nei tessuti extracerebrali.

La carbidopa inibisce la decarbossilazione della levodopa periferica. Non attraversa la barriera emato-encefalica e non influisce sul metabolismo della levodopa all'interno del sistema nervoso centrale. Dato che l'attività inibente della decarbossilasi si limita ai tessuti extracerebrali, la somministrazione di carbidopa assieme a levodopa rende disponibile una quantità maggiore di levodopa nel cervello. L'aggiunta di carbidopa alla levodopa riduce gli effetti periferici (nausea, vomito) dovuti alla decarbossilazione della levodopa; tuttavia, la carbidopa non diminuisce le reazioni avverse dovute agli effetti centrali della levodopa.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con morbo di Parkinson naïve alla levodopa APEX-PD

L'efficacia di Numient in pazienti con morbo di Parkinson in fase iniziale è stata stabilita in una sperimentazione clinica randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, a dose fissa, a gruppi paralleli, di 30 settimane su 381 pazienti con una durata mediana della malattia di 1 anno e precedente esposizione limitata o assente alla levodopa e agli agonisti della dopamina. I pazienti hanno continuato la terapia concomitante stabile con un medicinale antiparkinsoniano. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati (1:1:1:1) al placebo o a una di tre dosi fisse di levodopa/carbidopa 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg o 390 mg/97,5 mg tre volte al giorno. Ai pazienti non era consentito ricevere levodopa o inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT) supplementari. I pazienti trattati con il medicinale a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato hanno iniziato il trattamento alla dose di 95 mg di levodopa/23,75 mg di carbidopa tre volte al giorno (TID). La dose è stata aumentata a partire dal Giorno 4 e la dose bersaglio massima (390 mg di levodopa/97,5 mg di carbidopa TID) è stata raggiunta entro il Giorno 22.

L'endpoint di efficacia primario era la variazione media rispetto al basale del punteggio della scala unificata di valutazione del Parkinson (UPDRS) Parte II (attività quotidiane) più il punteggio motorio della Parte III alla settimana 30 o al momento della conclusione anticipata. Ognuno dei tre trattamenti con levodopa/carbidopa a rilascio modificato è risultato, dal punto di vista statistico, significativamente migliore rispetto al placebo nella misura primaria (Tabella 4).

Tabella 4: Variazione media rispetto al basale del punteggio UPDRS Parte II più Parte III alla settimana 30 (o al momento della conclusione anticipata) in pazienti con morbo di Parkinson naïve alla levodopa (APEX-PD)

Trattamento	Punteggio UPDRS medio (Parte II e Parte III) ^{a)}		
	Basale ^{b)}	Settimana 30 (o al momento della conclusione anticipata)	Variazione rispetto al basale alla settimana 30 (o al momento della conclusione anticipata) ^{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) Nella scala UPDRS, punteggi maggiori indicano una compromissione di gravità maggiore

b) Tutti i valori sono basati su 361 pazienti della popolazione 'intent to treat' in possesso di valori validi alla fine dello studio

c) I numeri negativi indicano un miglioramento rispetto al valore basale

d) Tre volte al giorno

e) Il valore p è inferiore a 0,05 rispetto al placebo

Pazienti con morbo di Parkinson in stadio avanzato

L'efficacia e la sicurezza di Numient nei pazienti con morbo di Parkinson in stadio avanzato sono state valutate in 2 studi condotti in doppio cieco controllativo verso farmaco attivo: lo studio in parallelo ADVANCE-PD (studio IPX066-B09-02; di 22 settimane) e lo studio in crossover ASCEND-PD (studio IPX066-B-09-06 Parte 1; di 11 settimane).

In entrambi gli studi, l'endpoint primario era costituito dalla percentuale di tempo "off" durante le ore di veglia. I principali endpoint secondari comprendevano il tempo "off", il tempo "on" senza discinesia problematica e punteggio UPDRS Parti II+III. Nello studio ADVANCE-PD, è stata valutata anche l'impressione clinica globale della variazione.

ADVANCE-PD

Lo studio ADVANCE-PD era uno studio di 22 settimane che prevedeva un aggiustamento della dose per 3 settimane del trattamento pre-studio con levodopa/carbidopa a rilascio immediato prima del passaggio a Numient di 6 settimane. Successivamente i pazienti sono stati randomizzati per un periodo di trattamento sperimentale in doppio cieco di 13 settimane con levodopa/carbidopa a rilascio immediato ottimizzato o Numient. Complessivamente 471 pazienti inclusi sono stati mantenuti in un regime stabile di almeno 400 mg al giorno di levodopa prima dell'ingresso nella sperimentazione. La somministrazione di medicinali antiparkinsoniani concomitanti è stata mantenuta stabile. Ai pazienti non era consentito ricevere medicinali a base di levodopa/carbidopa o inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT) supplementari durante la sperimentazione. In totale sono stati randomizzati 393 pazienti (età media 63,2 anni; 65 % maschi).

ASCEND-PD

Lo studio ASCEND-PD era uno studio randomizzato, in doppio cieco, con 2 trattamenti, di 2 periodi, in crossover, in cui sono stati inclusi 110 pazienti mantenuti in un regime stabile di levodopa/carbidopa/entacapone (LCE) contenente almeno 400 mg al giorno di levodopa. La frequenza di somministrazione minima è stata di quattro volte al giorno per almeno 4 settimane dopo l'ingresso nella sperimentazione. I medicinali antiparkinsoniani concomitanti sono stati mantenuti stabili nel corso dello studio. Il trattamento LCE è stato convertito in Numient per un periodo di 6 settimane. Dopo la conversione della dose, 91 pazienti inclusi nello studio (età media: 64,1 anni; 75% maschi) sono stati randomizzati per ricevere Numient seguito da LCE pre-studio o viceversa. Tutti i dati di efficacia si basano su 84 pazienti che hanno completato lo studio, a eccezione dei dati del diario del paziente che fanno riferimento a 83 soggetti. Ciascun periodo dello studio in doppio cieco è durato 2 settimane. Nell'intervallo fra questi due periodi, tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento in aperto con Numient per 1 settimana.

I medicinali concomitanti registrati con maggiore frequenza per il morbo di Parkinson nei pazienti randomizzati sono stati gli agonisti della dopamina (64 %) e gli inibitori della MAO (37 %).

Risultati

I risultati principali dello studio sono riepilogati nella Tabella 5.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5: Risultati principali degli studi sul morbo di Parkinson in stadio avanzato

Studio	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (crossover)	
Numero di pazienti				
N di ingressi	471		110	
N di conversioni	450		110	
N di randomizzati	393		91	
N di completati	368		84	
Caratteristiche dei pazienti randomizzati				
Età [anni (DS)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Durata PD [anni (DS)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Esiti				
Bracci dello studio	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dose (mg), media (range)	1330 (570; 5.390)	800 (400; 2.000)	1495 (735; 4.900)	600 (400; 1.600)
Percentuale di tempo "off"*				
Basale, media	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Endpoint, media	23,8	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Differenza (IC 95 %)	-5,8% (-8,8; -2,7)		-8,6% (-12,4; -4,7)	
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Tempo "off" (ore)*				
Basale, media	6,1	5,9	5,9	
Variazione all'endpoint	2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Differenza (IC 95 %)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Tempo "on" senza discinesia problematica (ore)*				
Basale, media	10,0	10,1	9,8	
Variazione all'endpoint	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Differenza (IC 95 %)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
Valore p	0,0002		< 0,0001	
Punteggio UPDRS_{II-III}				
Basale, media	32,3	32,4	32,0	
Variazione all'endpoint	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Differenza (IC 95 %)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
Valore p	< 0,0001		0,0233	
Analisi dei rispondenti				
≥1 ora di miglioramento in tempo "off" (IC 95%)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
Valore p	< 0,0001		0,0094	
Notevole miglioramento di CGI-C (IC95 %)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/D	N/D
Valore p	< 0,0001		N/D	

Abbreviazioni: CGI-C: impressione clinica globale della variazione rispetto al basale; IC: intervallo di confidenza; IR: rilascio immediato; LCE: Levodopa/Carbidopa/Entacapone; L-dopa†: Levodopa/Carbidopa; LS: minimi quadrati; PD: morbo di Parkinson; SD: deviazione standard; N/D: non disponibile.

*Nello studio ADVANCE-PD è stato utilizzato un modello di analisi della covarianza (ANCOVA) per la fine dello studio con il trattamento e i centri come effetti principali e il termine dell'interazione per il trattamento per centro e basale come covariata.

I dati dello studio ASCEND-PD sono stati analizzati mediante un'analisi con modello misto standard della varianza. Trattamento, sequenza e periodo sono stati inseriti come effetti fissi, mentre i fattori intra e inter soggetto sono stati considerati effetti random. Nello studio ASCEND-PD non si sono verificate evidenze di effetti su periodo, sequenza/riporto (valori p tutti > 0,10).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Numient in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del morbo di Parkinson idiopatico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

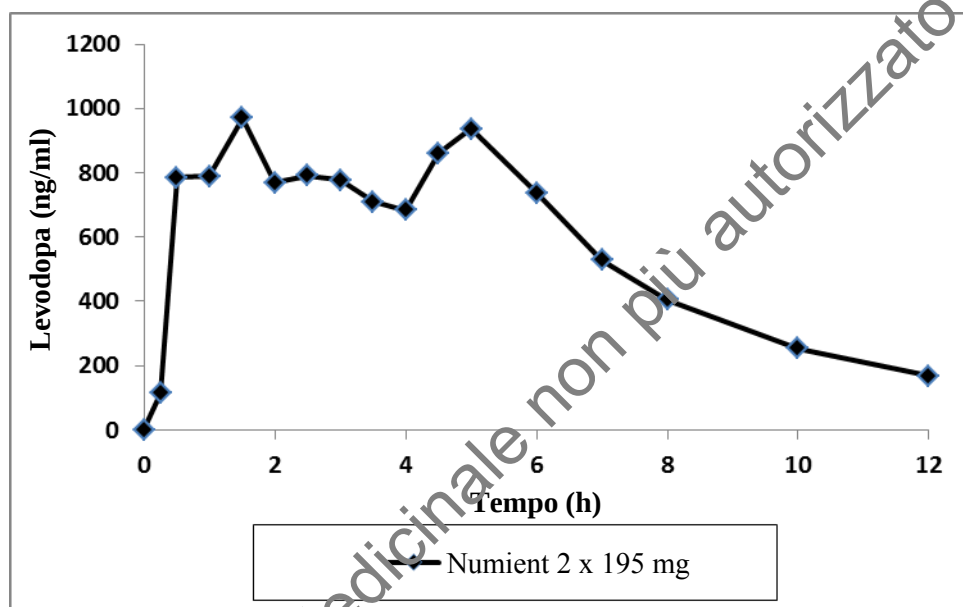
5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Levodopa

La farmacocinetica di Numient è stata valutata dopo dosi singole in soggetti sani e dopo dosi singole e multiple in pazienti con morbo di Parkinson. La farmacocinetica della dose singola in adulti sani dopo somministrazione orale di 2 capsule di 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa è presentata in Figura 1.

Figura 1: Profili della concentrazione media nel tempo delle concentrazioni plasmatiche di levodopa in 22 adulti dopo una singola dose orale di 2 capsule di Numient da 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa



La biodisponibilità di levodopa nei pazienti trattati con Numient era pari a circa il 70 % rispetto alla levodopa/carbidopa a rilascio immediato. Per dosi comparabili, Numient determina una concentrazione di picco (C_{max}) pari al 30 % di quella di levodopa/carbidopa a rilascio immediato. A seguito di un picco iniziale ottenuto dopo circa un'ora, le concentrazioni plasmatiche vengono mantenute per circa 4-5 ore prima di diminuire. Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte dopo circa 4,5 ore. Nei pazienti con morbo di Parkinson la farmacocinetica di dosi multiple era comparabile alla farmacocinetica della dose singola, ossia si osservava un minimo accumulo di levodopa nel caso del medicinale a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato.

In seguito a somministrazione multipla ai pazienti, levodopa/carbidopa a rilascio modificato ha dimostrato fluttuazioni ridotte delle concentrazioni plasmatiche di levodopa, con un indice di fluttuazione picco-valle di 1,5, con minimo accumulo di levodopa.

Carbidopa

In seguito a somministrazione orale del medicinale a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato, la concentrazione massima si osservava dopo circa 3,5 ore. La biodisponibilità di carbidopa con questo medicinale, rispetto alle compresse di levodopa e carbidopa a rilascio immediato, era di circa il 50 %.

Effetto dei pasti

Nei soggetti sani la somministrazione orale del prodotto a base di levodopa/carbidopa a rilascio modificato dopo un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ha ridotto la C_{max} di levodopa del 21 %. L'entità complessiva dell'assorbimento di levodopa (AUC_{inf}) era simile (aumento del 13 %) a quella osservata nello stato di digiuno. La somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ritarda fino a 2 ore l'assorbimento della levodopa.

In seguito a somministrazione del contenuto delle capsule rigide a rilascio modificato cosparso su una piccola quantità di cibo morbido, come la purea di mele, la velocità e l'entità dell'assorbimento della levodopa erano simili a quelle osservate nello stato di digiuno.

La levodopa compete per il trasporto con alcuni amminoacidi, pertanto i pasti ad alto contenuto proteico possono compromettere l'assorbimento della levodopa.

Distribuzione

Levodopa

La levodopa è legata alle proteine plasmatiche solo in piccola quantità (10-30 %). La levodopa attraversa la barriera emato-encefalica per mezzo di trasportatori attivi per amminoacidi neutri di grosse dimensioni.

Carbidopa

La carbidopa è legata alle proteine plasmatiche per circa il 36 %. La carbidopa non attraversa la barriera emato-encefalica a dosi clinicamente rilevanti.

Biotrasformazione

Levodopa

La levodopa viene metabolizzata estensivamente in vari metaboliti. Le due vie metaboliche maggiori sono la decarbossilazione da parte della dopa decarbossilasi (DDC) e l'O-metilazione da parte della catecol-O-metiltransferasi (COMT). La levodopa inalterata rappresenta meno del 10 % dell'escrezione urinaria totale. L'emivita di eliminazione in fase terminale della levodopa, la forma attiva di attività antiparkinsoniana, è di circa 2 ore in presenza di carbidopa.

Carbidopa

La carbidopa è metabolizzata in due metaboliti principali: acido o-metil-3-metossi-4-idrossifenilpropionico e acido α -metil-3,4-diidrossi-fenilpropionico. Questi due metaboliti sono eliminati principalmente nell'urina inalterati o come glucuronidi. La carbidopa inalterata rappresenta il 30 % dell'escrezione urinaria totale. L'emivita di eliminazione in fase terminale della carbidopa è di circa 2 ore.

Linearità della dose

Numient mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose sia per la levodopa che per la carbidopa nell'intervallo di concentrazioni posologiche di levodopa da 95 mg a 245 mg.

Insufficienza renale

L'escrezione renale di levodopa intatta rappresenta solo circa il 10 % della clearance. Pertanto, una funzionalità renale compromessa può potenzialmente avere un piccolo effetto sull'esposizione alla levodopa. Occorre somministrare con cautela levodopa/carbidopa a rilascio modificato ai pazienti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi sulla farmacocinetica della levodopa e della carbidopa nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2). Occorre somministrare con cautela levodopa/carbidopa a rilascio modificato ai pazienti con grave insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi sulla farmacocinetica della levodopa e della carbidopa somministrate come Numient nei bambini.

Anziani

Negli studi di farmacocinetica condotti nei pazienti dopo una singola dose di Numient, l'esposizione sistemica alla levodopa aumentava generalmente all'aumentare dell'età, con valori di AUC in media superiori di circa il 15 % negli anziani (≥ 65 anni) rispetto ai soggetti più giovani (< 65 anni).

Sesso

Levodopa

Dopo una singola dose di Numient nei pazienti con morbo di Parkinson, l'AUC plasmatica e la C_{max} della levodopa erano maggiori nelle donne rispetto agli uomini (in media 37 % per l'AUC e 35 % per la C_{max}). Queste differenze sono spiegabili principalmente in base al minor peso corporeo delle donne.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità potenziale cancerogena.

Tossicologia riproduttiva

Sia la levodopa sia combinazioni di carbidopa e levodopa hanno provocato malformazioni viscerali e scheletriche nei conigli.

Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili o femminili negli studi di tossicologia a dosi ripetute in topi, ratti o scimmie con levodopa in monoterapia o in associazione a carbidopa.

Tuttavia, la levodopa ha dimostrato di influenzare lievemente il comportamento di accoppiamento nei ratti maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Cellulosa microcristallina

Mannitolo

Acido tartarico

Etilcellulosa

Ipromellosa

Sodio amido glicolato

Sodio laurilsolfato

Povidone

Talco

Copolimeri di acido metacrilico – metil metacrilato (1:1)

Copolimeri di acido metacrilico – metil metacrilato (1:2)
Trietil citrato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula:

Indigotina lacca (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)
Biossido di titanio (E171)
Gelatina

Inchiostro:

Inchiostro blu SB-6018
Gommalacca (E904)
Glicole propilenico
Indigotina lacca (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

90 giorni dopo la prima apertura

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) bianco opaco con tappo a vite di polipropilene. Il flacone include un essiccante.

Un flacone contiene 25, 100 o 240 capsule rigide a rilascio modificato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Numient 95 mg/23,75 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/001 (25 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/002 (100 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/003 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 145 mg/36,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/004 (25 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/005 (100 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/006 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 195 mg/48,75 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/007 (25 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/008 (100 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/009 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 245 mg/61,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/010 (25 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/011 (100 capsule rigide a rilascio modificato)
EU/1/15/1044/012 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGGIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA/CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Numient 95 mg/23,75 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 145 mg/36,25 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 195 mg/48,75 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 245 mg/61,25 mg capsule rigide a rilascio modificato
levodopa/carbidopa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 95 mg di levodopa e 23,75 mg di carbidopa (monoidrato)
Ogni capsula contiene 145 mg di levodopa e 36,25 mg di carbidopa (monoidrato)
Ogni capsula contiene 195 mg di levodopa e 48,75 mg di carbidopa (monoidrato)
Ogni capsula contiene 245 mg di levodopa e 61,25 mg di carbidopa (monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

25 capsule rigide a rilascio modificato
100 capsule rigide a rilascio modificato
240 capsule rigide a rilascio modificato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Ingerire le capsule intere, non masticare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Una volta aperto il flacone, consumare le capsule entro 90 giorni.

Aperto:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Numient 95 mg/23,75 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/001 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/002 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/003 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 145 mg / 36,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/004 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/005 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/006 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 195 mg/48,75 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/007 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/008 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/009 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 245 mg/61,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/010 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/011 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/012 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Numient95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI**FLACONE/HDPE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Numient 95 mg/23,75 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 145 mg/36,25 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 195 mg/48,75 mg capsule rigide a rilascio modificato
Numient 245 mg/61,25 mg capsule rigide a rilascio modificato
levodopa/carbidopa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 95 mg di levodopa e 23,75 mg di carbidopa (monoidrato)
Ogni capsula contiene 145 mg di levodopa e 36,25 mg di carbidopa (monoidrato)
Ogni capsula contiene 195 mg di levodopa e 48,75 mg di carbidopa (monoidrato)
Ogni capsula contiene 245 mg di levodopa e 61,25 mg di carbidopa (monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

25 capsule rigide a rilascio modificato
100 capsule rigide a rilascio modificato
240 capsule rigide a rilascio modificato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Ingerire le capsule intere, non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Una volta aperto il flacone, consumare le capsule entro 90 giorni.

Aperto:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Amneal Pharma

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Numient 95 mg/23,75mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/001 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/002 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/003 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 145 mg/36,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/004 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/005 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/006 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 195 mg/48,75 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/007 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/008 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/009 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

Numient 245 mg/61,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

EU/1/15/1044/010 (25 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/011 (100 capsule rigide a rilascio modificato)

EU/1/15/1044/012 (240 capsule rigide a rilascio modificato)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Numient 95 mg/23,75 mg capsule rigide a rilascio modificato

Numient 145 mg/36,25 mg capsule rigide a rilascio modificato

Numient 195 mg/48,75 mg capsule rigide a rilascio modificato

Numient 245 mg/61,25 mg capsule rigide a rilascio modificato
Levodopa/carbidopa

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Numient e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Numient
3. Come prendere Numient
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Numient
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Numient e a cosa serve

Numient contiene due medicinali diversi chiamati levodopa e carbidopa in un'unica capsula rigida.

- La levodopa si trasforma in un composto chiamato 'dopamina' nel cervello. La dopamina aiuta a migliorare i sintomi del morbo di Parkinson.
- La carbidopa appartiene a un gruppo di medicinali chiamati 'inibitori della decarbossilasi degli amminoacidi aromatici'. Aiuta la levodopa ad agire più efficacemente rallentando la velocità alla quale la levodopa viene degradata nell'organismo.

Numient viene usato per migliorare i sintomi del morbo di Parkinson.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Numient

Non prenda Numient:

- se è allergico alla levodopa o alla carbidopa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di glaucoma ad angolo chiuso (un disturbo oculare)
- se soffre di feocromocitoma (un raro tumore delle ghiandole surrenali)
- se sta assumendo alcuni medicinali per trattare la depressione inibitori non-selettivi monoamino ossidasi (monoamine oxidase,MAO) o combinazioni di inibitori selettivi delle MAO-A e delle MAO-B). Deve interrompere l'uso di questi medicinali almeno due settimane prima di iniziare la terapia con Numient (veda anche il paragrafo '**Altri medicinali e Numient**')
- se ha sofferto in passato della sindrome neurolettica maligna (SNM, una rara e grave reazione ai medicinali usati per trattare gravi disturbi mentali)
- se ha sofferto in passato di rabdomiolisi non traumatica (un raro disturbo muscolare)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Numient se ha, ha avuto o sviluppa:

- attacchi di sonno improvvisi o si sente talvolta molto assonnato
- qualsiasi forma di gravi disturbi mentali, come la psicosi
- sensazioni di depressione, pensieri suicidi, o nota cambiamenti insoliti del comportamento
- tremori, agitazione, confusione, febbre, polso accelerato od oscillazioni ampie della pressione sanguigna del sangue, o nota una considerevole rigidità muscolare oppure scatti violenti dei muscoli. Se si verifica uno qualsiasi di tali episodi **si rivolga immediatamente al medico**
- una malattia oculare chiamata glaucoma ad angolo aperto cronico, perché potrebbe dover essere necessario aggiustare la dose e controllare la pressione oculare
- melanoma o lesioni cutanee sospette
- attacco di cuore, problemi cardiaci, circolatori o respiratori
- problemi renali o di fegato
- un'ulcera intestinale (chiamata 'duodenale' o 'ulcera peptica')
- una malattia endocrina (ormonale)
- asma bronchiale
- comportamento(i) ossessivo(i)
- convulsioni
- pressione sanguigna bassa o vertigini quando si alza
- movimenti corporei anomali nuovi o aumentati (discinesia)

Se non è sicuro se uno qualsiasi dei punti di cui sopra la riguarda, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Numient.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico, informi il medico che sta usando Numient.

Disturbi del controllo degli impulsi

Informi il medico se lei o la sua famiglia/chi la assiste nota che sta sviluppando impulsi o desideri di comportarsi in modi insoliti per lei o se non riesce a resistere all'impulso, al desiderio o alla tentazione di svolgere alcune attività che potrebbero danneggiare lei o altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere gioco d'azzardo patologico, alimentazione o acquisti eccessivi, un desiderio sessuale insolitamente alto o un aumento dei pensieri o delle sensazioni sessuali. Il medico potrebbe dover rivedere i suoi trattamenti.

Esami

È possibile che debba fare esami per controllare la funzione di cuore, reni, fegato e cellule del sangue, durante il trattamento a lungo termine con medicinali contenenti levodopa/carbidopa. Se deve fare analisi del sangue o delle urine, informi il medico o l'infermiere del fatto che sta prendendo Numient. Questo medicinale può infatti influenzare i risultati di alcune analisi.

Bambini e adolescenti

L'uso di Numient non è raccomandato nei pazienti al di sotto dei 18 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di Numient nei pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state studiate.

Altri medicinali e Numient

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, poiché altri medicinali possono influenzare il modo in cui agisce Numient.

Non prenda Numient se nel corso degli ultimi 14 giorni ha preso un medicinale chiamato 'inibitore non selettivo delle monoamino ossidasi (MAO)' per trattare la depressione. Questi medicinali includono isocarbossazide e fenelzina. Se questo è il suo caso, non prenda Numient chiedi consiglio al medico o al farmacista.

In particolare, chiedi consiglio al medico o al farmacista se sta prendendo i seguenti medicinali:

- Altri medicinali per il morbo di Parkinson, come ‘anticolinergici’ (ad es. orfenadrina e triessifenidile), ‘inibitori selettivi della MAO-B’ (ad es. selegilina e rasagilina) e un ‘inibitore della COMT’ (ad es. entacapone)
- Il solfato ferroso (usato per trattare l’anemia dovuta a bassi livelli di ferro nel sangue). Levodopa/carbidopa può rendere più difficile per l’organismo utilizzare il ferro. Pertanto, non prenda Numient e integratori di ferro o integratori multivitaminici contenenti ferro contemporaneamente. Dopo aver preso uno dei due medicinali, attenda almeno 2-3 ore prima di prendere l’altro
- Fenotiazine, come clorpromazina, promazina e procloroperazina (usati per trattare le malattie mentali)
- Benzodiazepine come alprazolam, diazepam e lorazepam usati per trattare l’ansia
- Antidepressivi triciclici (TCA, usati per trattare la depressione)
- Papaverina (usata per migliorare la circolazione del sangue nel corpo)
- Trattamenti per la pressione alta (ipertensione)
- Fenitoina usata per trattare le crisi epilettiche (convulsioni)
- Isoniazide usato per trattare la tubercolosi
- Anatagonisti della dopamina utilizzati per trattare disturbi mentali, nausea e vomito

Numient con cibi e bevande

I pasti a elevato contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ritarda di due ore l’assorbimento della levodopa. Se la dieta è troppo ricca in proteine (carne, uova, latte, formaggio), Numient potrebbe non essere efficace come dovrebbe. Eviti di prendere le capsule contemporaneamente all’assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi o proteine.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere Numient.

Numient non è raccomandato durante la gravidanza e in donne potenzialmente fertili che non utilizzano metodi contraccettivi. Tuttavia, il medico può decidere di somministrare Le Numient qualora i benefici di trattamento previsti giustifichino i possibili rischi per il nascituro.

Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con Numient.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Numient può provocare sonnolenza (eccessivo assopimento) ed episodi di sonno improvviso. Deve pertanto evitare di guidare veicoli o intraprendere attività nelle quali una compromissione della vigilanza possa mettere lei stesso o altri a rischio di gravi lesioni o morte (per es. utilizzo di macchinari) fino a quando tali episodi ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti.

3. Come prendere Numient

- Prenda sempre questo medicinale come esattamente descritto in questo foglio o come il medico o il farmacista le ha detto di fare. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista
- Il medico le dirà esattamente quante capsule di Numient prendere ogni giorno
- Se non ha mai preso la levodopa prima, la dose iniziale abituale per Numient è una capsula da 95 mg tre volte al giorno per tre giorni. A seconda di come lei risponde al trattamento, il medico potrebbe quindi aumentare la dose il quarto giorno
- Se ha già preso levodopa prima, il medico determinerà il regime alla dose iniziale appropriata in base alla dose di levodopa attuale
- Numient deve essere assunto all’incirca ogni 6 ore non oltre 5 volte al giorno

- Prenda il medicinale per bocca con un bicchiere d'acqua. **Deve** inghiottire le capsule intere. **Non** rompa, frantumi o mastichi le capsule
- Alternativamente, in caso di difficoltà a inghiottire una capsula, il medicinale può essere somministrato aprendo con cautela le capsule e spargendo l'intero contenuto su una piccola quantità (per es. 2 cucchiaini) di cibo morbido, come la purea di mele, lo yogurt o il budino. Non riscaldare il medicinale/la miscela con il cibo e non spargere il contenuto della capsula su alimenti caldi. Inghiottire il medicinale/la miscela di cibo completamente e immediatamente senza masticare e non conservarla per l'uso futuro
- Prenda le capsule a intervalli di tempo regolari secondo le istruzioni del medico
- Non cambi l'orario di assunzione delle capsule né prenda altri medicinali per il morbo di Parkinson senza prima consultare il medico. Non prenda le capsule di Numient a distanza di meno di 4 ore l'una dall'altra
- Numient può essere assunto accompagnato o meno dal cibo. Eviti di prendere le capsule con pasti ad alto contenuto di grassi o proteine, perché questi ritarderanno il tempo impiegato dal farmaco per essere attivo.
- Parli con il medico o il farmacista se pensa che l'effetto di Numient sia troppo forte o troppo debole o se manifesta possibili effetti indesiderati
- A seconda di come risponde al trattamento il medico potrebbe aumentare o diminuire la dose e aggiustare la frequenza di somministrazione

Se prende più Numient di quanto deve (o se qualcuno ha accidentalmente ingerito Numient) si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

In caso di sovradosaggio potrebbe sentirsi confuso o agitato e il battito cardiaco potrebbe essere più lento o più rapido del normale.

Se dimentica di prendere una dose di Numient

La prenda non appena se ne ricorda, salvo se è quasi ora di assumere la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose scordata. Prenda le dosi rimanenti all'orario corretto.

Se interrompe il trattamento con Numient

Non interrompa o cambi la dose di Numient senza parlarne prima con il medico, anche se si sente meglio.

Non interrompa il trattamento con Numient improvvisamente,

Perché potrebbero insorgere problemi muscolari, febbre e cambiamenti mentali.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante il trattamento con Numient, **si rivolga immediatamente al medico:**

- Emorragia allo stomaco o intestinale che potrebbe manifestarsi come sangue nelle feci o feci più scure
- Una reazione allergica, i cui segni potrebbero includere orticaria, prurito, eruzione cutanea, gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola, che potrebbero provocare difficoltà di respirazione o di deglutizione

- I muscoli diventano molto rigidi o si contraggono violentemente, sviluppa tremori, agitazione, confusione, febbre, pulsazioni rapide o ampie fluttuazioni della pressione del sangue. Questi possono essere sintomi della sindrome neurolettica maligna (SNM, una rara e grave reazione ai medicinali usati per trattare i disturbi del sistema nervoso centrale) o di rabdomiolisi (un raro e grave disturbo muscolare)

Altri possibili effetti indesiderati:

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- Nausea

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- Perdita di peso
- Vedere o udire cose che non sono reali, depressione, ansia, sonnolenza (eccessivo assopimento), difficoltà ad addormentarsi e/o a rimanere addormentati, sogni anomali, confusione, compromissione della memoria e della capacità di pensiero
- Movimenti di torsione e ripetitivi o postura anomala provocata da contrazione muscolare involontaria (distonia), movimenti involontari anomali (discinesia) fenomeno on e off (il periodo di tempo in cui il medicinale funziona e poi inizia a non funzionare più per controllare i sintomi), peggioramento del morbo di Parkinson, camminata anomala, capogiri, eccessiva sonnolenza, sensazione di prurito o formicolio nelle braccia e/o nelle gambe, tremori, mal di testa
- Ritmo cardiaco irregolare
- Pressione del sangue alta, pressione del sangue bassa in modo anomalo alzandosi in piedi
- Respiro affannoso
- Dolore addominale, stipsi, diarrea, secchezza delle fauci, vomito
- Vampate di calore, sudorazione eccessiva, eruzione cutanea
- Spasmi muscolari
- Cadute
- Gonfiore di braccia e/o gambe
- Dolore toracico non dovuto a malattie cardiache
- Perdita delle forze, stanchezza

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- Melanoma (un tipo di tumore della pelle)
- Anemia (basso numero di globuli rossi)
- Inappetenza, aumento di peso
- Episodio psicotico, agitazione
- Disturbi del controllo degli impulsi (vedere di seguito)
- Episodi di sonno improvviso, sindrome delle gambe senza riposo (sensazioni spiacevoli nelle gambe con un forte impulso a muoverle), difficoltà ad aprire la bocca, convulsioni
- Visione doppia, pupille dilatate, vista offuscata
- Palpitazioni
- Svenimento, coagulo di sangue o infiammazione in un vaso sanguigno
- Emorragia nello stomaco o nell'intestino, ulcera peptica, difficoltà a deglutire, indigestione, sapore insolito in bocca, sensazione di bruciore della lingua, eccessivo passaggio di gas (flatulenza)
- Una reazione allergica, i cui segni potrebbero includere orticaria, prurito, eruzione cutanea, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, difficoltà di respirazione o di deglutizione, prurito
- Incapacità di urinare
- Sensazione di malessere generale (malessere)
- Aumento della glicemia, dell'acido urico e/o degli enzimi epatici nel sangue
- Esami anomali della funzione renale e/o presenza di sangue nelle urine

Potrebbe anche manifestare i seguenti effetti indesiderati

- Incapacità di resistere all'impulso di eseguire azioni che potrebbero essere pericolose, che potrebbero includere:

- Forte impulso a giocare eccessivamente d'azzardo, nonostante gravi conseguenze personali o familiari
- Interesse e comportamento sessuale alterato o maggiore e comportamenti che preoccupano seriamente lei o altri, per esempio, un maggiore stimolo sessuale
- Acquisti o esborsi di danaro eccessivi e incontrollabili
- Alimentazione eccessiva (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto necessario per soddisfare la fame)

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi di questi comportamenti; il medico discuterà delle modalità per gestire o ridurre i sintomi

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati ma non sono note le possibilità che possano verificarsi:

- Basso numero di cellule del sangue (globuli bianchi, piastrine)
- Abuso di alcuni medicinali usati per trattare il morbo di Parkinson
- Tentativo di suicidio, sensazione di disorientamento, aumento delle sensazioni sessuali
- Gravi movimenti oculari anormali prolungati, sindrome di Horner (palpebre cadenti, pupille piccole e riduzione della sudorazione su un lato del viso), spasmi palpebrali
- Respirazione anomala
- Saliva eccessiva o di colore scuro, digrignamento dei denti, singhiozzi
- Perdita di capelli, eruzione cutanea (inclusa una grave eruzione cutanea chiamata porpora di Henoch-Schönlein), sudorazione di colore scuro

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Numient

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Una volta aperto il flacone, consumare le capsule entro 90 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Numient

- I principi attivi di Numient sono levodopa e carbidopa
 - Ogni capsula rigida a rilascio modificato da 95 mg/23,75 mg contiene 95 mg di levodopa e 23,75 mg di carbidopa (monoidrato)
 - Ogni capsula rigida a rilascio modificato da 145 mg/36,25 mg contiene 145 mg di levodopa e 36,25 mg di carbidopa (monoidrato)
 - Ogni capsula rigida a rilascio modificato da 195 mg/48,75 mg contiene 195 mg di levodopa e 48,75 mg di carbidopa (monoidrato)

- Ogni capsula rigida a rilascio modificato da 245 mg/61,25 mg contiene 245 mg di levodopa e 61,25 mg di carbidopa (monoidrato)
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, mannitolo, acido tartarico, etilcellulosa, ipromellosa, sodio amido glicolato, sodio laurilsolfato, povidone, talco, copolimeri di acido metacrilico e metil metacrilato (1:1), copolimeri di acido metacrilico e metil metacrilato (1:2), trietil citrato, croscarmellosa sodica e magnesio stearato
- I componenti del rivestimento della capsula rigida sono indigotina lacca (E132), ossido di ferro giallo (E172), biossido di titanio (E171) e gelatina
- I componenti dell'inchiostro sono inchiostro blu SB-6018, gommalacca (E904), glicole propilenico e indigotina lacca (E132)

Descrizione dell'aspetto di Numient e contenuto della confezione

Numient è una capsula rigida a rilascio modificato.

95 mg/23,75 mg: capsula rigida a rilascio modificato

Corpo bianco e testa blu di 18 × 6 mm con stampato "IPX066" e "95" in inchiostro blu.

145 mg/36,25 mg: capsula rigida a rilascio modificato

Corpo azzurro e testa blu di 19 × 7 mm con stampato "IPX066" e "145" in inchiostro blu.

195 mg/48,75 mg: capsula rigida a rilascio modificato

Corpo giallo e testa blu di 24 × 8 mm con stampato "IPX066" e "195" in inchiostro blu.

245 mg/61,25 mg: capsula rigida a rilascio modificato

Corpo blu e testa blu di 23 × 9 mm con stampato "IPX066" e "245" in inchiostro blu.

Le capsule Numient sono fornite in flaconi di plastica contenenti un essiccante e con tappo di plastica; sono disponibili flaconi da 25, 100 o 240 capsule rigide. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.