

Nebereģistruotas vaistinis preparats

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Numient 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 95 mg levodopos ir 23,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)

145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 145 mg levodopos ir 36,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)

195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 195 mg levodopos ir 48,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)

245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 245 mg levodopos ir 61,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Modifikuoto atpalaidavimo kietoji kapsulė

95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

18 mm × 6 mm dydžio baltos spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „95“.

145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

19 mm × 7 mm dydžio žydros spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „145“.

195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

24 mm × 8 mm dydžio geltonos spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „195“.

245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

23 mm × 9 mm dydžio mėlynos spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „245“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Parkinsono liga sergantiems suaugusiems pacientams simptomiskai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Numient rekomenduojama vartoti per burną, maždaug kas 6 valandas. Šį vaistinį preparatą nerekomenduojama vartoti daugiau kaip 5 kartus per parą.

Kiekvieno stiprumo kapsulę galima vartoti atskirai arba kartu su kito stiprumo kapsulėmis (pagal poreikį). Nerekomenduojama šio vaistinio preparato vartoti su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra levodopos.

Dozės rekomendacijų reikia laikytis pradedant gydymą, o dozę koreguoti pagal klinikinį atsaką.

Pradinė dozė ir titravimas levodopos anksčiau nevartojusiems pacientams

Pradinė dozė yra po vieną kapsulę, kurioje yra 95 mg levodopos ir 23,75 mg karbidopos, tris kartus per parą pirmąsias tris dienas; nuo 4-osios gydymo dienos dozę galima padidinti iki vienos modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės, kurioje yra 145 mg levodopos ir 36,25 mg karbidopos, vartojamos tris kartus per parą.

Tolesnis dozės didinimas parenkamas individualiai, atsižvelgiant į klinikinį atsaką. Paros dozė turi būti nustatyta kruopščiai titruojant. Pacientai turi vartoti mažiausią dozę, kuri būtina simptomams kontroliuoti, kad būtų kuo mažiau nepageidaujamų reakcijų, pvz., diskininezijos ir pykinimo.

Yra mažai patirties apie didesnės kaip 1 170 mg levodopos paros dozės vartojimą levodopos anksčiau nevartojusiems pacientams.

Pacientų perėjimas nuo kitų levodopos ir dopos dekarboksilazės (DDK) inhibitorių (karbidopos ar benserazido) greito veikimo vaistinių preparatų prie Numient

Dėl Numient farmakokinetinių savybių Numient dozių ir vartojimo dažnio negalima tiesiogiai sukeisti su kitų levodopos ir DDK inhibitorių greito veikimo vaistinių preparatų dozėmis ir vartojimo dažniu (žr. 5.2 skyrių).

Kai pacientai pirmą kartą pereina nuo greito veikimo levodopos ir DDK inhibitorių vaistinių preparatų prie Numient, pradinei dozei nustatyti rekomenduojama vadovautis 1 lentelėje pateiktomis dozės perskaičiavimo gairėmis.

1 lentelė. Parkinsono liga sergančių pacientų pradinio perėjimo nuo greito veikimo (GV) levodopos ir DDK inhibitorių vaistinių preparatų prie Numient gairės.

Bendra levodopos paros dozė greito veikimo levodopos ir DDK inhibitoriuje (mg)	Pradinė bendra Numient paros dozė (levodopos kiekis mg)	Siūloma pradinė Numient dozė
400–549	855	Po 3 kietąsias kapsules, 95 mg/23,75 mg, 3 kartus per parą
550–749	1 140	Po 4 kietąsias kapsules, 95 mg/23,75 mg, 3 kartus per parą
750–949	1 305	Po 3 kietąsias kapsules, 145 mg/36,25 mg, 3 kartus per parą
950–1249	1 755	Po 3 kietąsias kapsules, 195 mg/48,75 mg, 3 kartus per parą
≥ 1 250	2 340	Po 4 kietąsias kapsules, 195 mg/48,75 mg, 3 kartus per parą arba
	2 205	po 3 kietąsias kapsules, 245 mg/61,25 mg, 3 kartus per parą

Kai pacientai pirmą kartą pereina nuo greito veikimo levodopos ir DDK inhibitoriaus su katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitoriais (pvz., entakaponu) prie Numient, pradinei dozei nustatyti rekomenduojama vadovautis 2 lentelėje pateiktomis dozės perskaičiavimo gairėmis.

2 lentelė. Parkinsono liga sergančių pacientų pradinio perėjimo nuo greito veikimo levodopos ir DDK inhibitoriaus su katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitoriais (pvz., entakaponu) prie Numient gairės.

Bendra levodopos paros dozė levodopoje ir DDK inhibitoriuje/ entakapone (mg)	Pradinė bendra Numient paros dozė (levodopos kiekis mg)	Siūloma pradinė Numient dozė
400–549	1 140	4 kietąsias kapsules 95 mg/23,75 mg, 3 kartus per parą
550–749	1 470	Po 2 kietąsias kapsules, 245 mg/61,25 mg, 3 kartus per parą
750–949	1 755	Po 3 kietąsias kapsules, 195 mg/48,75 mg, 3 kartus per parą
950–1 249	2 205	Po 3 kietąsias kapsules, 245 mg/61,25 mg, 3 kartus per parą
≥ 1 250	2 940	Po 4 kietąsias kapsules, 245 mg/61,25 mg, 3 kartus per parą

Kai pacientai pereina nuo levodopos ir DDK inhibitoriaus vaistinių preparatų vartojimo prie Numient, dozė turi būti pakoreguota taip, kad būtų pakankamai kontroliuojami simptomai. Jei simptomai kontroliuojami nepakankamai, dozių vartojimo dažnis gali būti pakeistas nuo trijų kartų iki ne daugiau kaip penkių kartų per parą. Tyrimuose su progresavusia Parkinsono liga sergančiais pacientais gauta nedaug duomenų apie didesnių kaip 2 450 mg levodopos ir 612,5 mg karbidopos dozių vartojimą Numient pavidalu.

Galutinė bendra levodopos iš Numient paros dozė yra maždaug dvigubai didesnė už galutinę bendrą levodopos iš greito veikimo tablečių paros dozę, o galutinė bendra levodopos iš Numient paros dozė yra maždaug trigubai didesnė už galutinę bendrą levodopos iš levodopos, DDK inhibitoriaus ir entakapono derinio preparatų paros dozę.

Pacientų perėjimas nuo kitų levodopos ir DDK inhibitoriaus modifikuoto atpalaidavimo vaistinių preparatų prie Numient

Yra mažai informacijos apie pacientų, šiuo metu gydomų kitais levodopos ir DDK inhibitoriaus modifikuoto atpalaidavimo vaistiniais preparatais, perėjimą prie Numient. Kai pacientai pereina nuo kitų levodopos ir DDK inhibitoriaus modifikuoto atpalaidavimo vaistinių preparatų prie Numient, 1 lentelėje nurodytą pradinę bendrą Numient paros dozę gali reikėti sumažinti maždaug 30 %.

Palaikomasis gydymas

Kadangi Parkinsono liga progresuoja, rekomenduojami periodiniai klinikiniai vertinimai. Gydymas turėtų būti skiriamas individualiai ir koreguojamas kiekvienam pacientui pagal norimą atsaką į gydymą.

Papildomas kitų vaistinių preparatų vartojimas Parkinsono ligai gydyti

Modifikuoto atpalaidavimo levodopa ir karbidopa gali būti vartojama kartu su kitais vaistiniais preparatais Parkinsono ligai gydyti. Tačiau gali reikėti koreguoti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo laikinas nutraukimas

Sumažinus levodopos ir karbidopos turinčių vaistinių preparatų dozę arba nustojus juos vartoti, yra pasitaikę pavienių simptomų kompleksų, primenančių piktybinį neuroleptinį sindromą (PNS), atvejų. Pacientai turi būti atidžiai stebimi, jei reikia staiga sumažinti modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinių preparatų kapsulėmis dozę arba nutraukti vartojimą, ypač jei pacientas vartoja antipsichozinius vaistus (žr. 4.4 skyrių).

Jei būtina bendroji nejautra, modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinio preparato kapsulėmis vartojimą galima tęsti tol, kol pacientui leidžiama vartoti geriamuosius vaistinius preparatus. Jeigu gydymas nutraukiamas laikinai, įprasta dozė turi būti vėl pradedama vartoti, kai tik pacientas gali vartoti geriamuosius vaistinius preparatus.

Senyvi žmonės

Senyviems pacientams modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Inkstų veiklos sutrikimas

Inkstų veiklos poveikis levodopos ir karbidopos klirensui yra ribotas (žr. 5.2 skyrių). Numient poveikis inkstų veiklos sutrikimų turintiems pacientams netirtas. Šį vaistinį preparatą rekomenduojama atsargiai vartoti sunkia inkstų liga sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Numient poveikis kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams netirtas. Šį vaistinį preparatą rekomenduojama atsargiai vartoti sunkių kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Numient saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Numient reikėtų vartoti užgeriant stikline vandens ir jį galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Labai riebus ir kaloringas maistas pavėlina levodopos absorbciją dviem valandomis. Be to, daug baltymų turintis maistas gali pabloginti klinikinį atsaką sumažindamas levodopos absorbciją (žr. 4.5 skyrių). Todėl Numient nereikėtų vartoti kartu su daug baltymų turinčiu maistu. Modifikuoto atpalaidavimo kietąją kapsulę reikėtų nuryti visą, jos nekramtant ir netraiškant, kad levodopos ir karbidopos vaistinis preparatas išsaugotų savo modifikuoto atpalaidavimo savybes. Jei pacientams sunku nuryti kapsulę, šį vaistinį preparatą galima vartoti atsargiai atidarius kapsulę ir išbėrus visą jos turinį į nedidelį kiekį (pvz. 2 valgomuosius šaukštus) minkšto maisto, pvz., obuolių tyrės, jogurto ar pudingo. Vaistinio preparato ir maisto mišinį reikia nedelsiant nuryti visą ir nekramtant; jo negalima laikyti norint suvartoti vėliau. Negalima atmesti galimybių, kad šildymas gali pakeisti vaistinio preparato savybes, todėl vaistinio preparato nereikėtų šildyti arba dėti į karštą maistą.

Preparatai, kuriuose yra geležies sulfato, turėtų būti vartojami atskirai nuo levodopos ir karbidopos, išlaikant kiek įmanoma ilgesnį intervalą tarp abiejų vartojimų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Uždarąjo kampo glaukoma.
- Feochromocitoma.
- Vartojimas kartu su neselektyviais monoaminooksidazės (MAO) inhibitoriais. Šiuos inhibitorius reikia nustoti vartoti bent prieš dvi savaites prieš pradedant gydymą (žr. 4.5 skyrių).
- Buvęs piktybinis neuroleptinis sindromas (PNS) ir (arba) netrauminė rbdomiolizė.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis CNS ir psichikos sutrikimai

Mieguistumas ir staigus užsnūdimo epizodai

Levodopa yra siejama su mieguistumu ir staigus užsnūdimo epizodais (žr. 4.7 skyrių). Staigus užsnūdimo užsimant kasdienę veiklą, kartais be suvokimo ar įspėjamųjų požymių, atvejų yra pasitaikę labai retai. Pacientus apie tai reikia informuoti ir jiems reikia patarti būti budriems, kai gydymo metu jie vairuoja ar valdo mechanizmus (žr. 4.7 skyrių). Mieguistumo ir (arba) staigus užsnūdimo epizodų patyrę pacientai turėtų nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų. Be to, galima apsvarstyti galimybę sumažinti dozę arba nutraukti gydymą.

Piktybinis neuroleptinis sindromas (PNS)

Sumažinus levodopos ir karbidopos turinčių vaistinių preparatų dozę arba nustojus juos vartoti yra pasitaikę pavienių simptomų komplekso, primenančio PNS, atvejų. PNS yra gyvybei pavojingas sindromas, kuriam būdingas karščiavimas arba hipertermija ir kuris gali būti susijęs su rbdomiolize. Buvo užfiksuota neurologinių simptomų, įskaitant raumenų rigidiškumą, nevalingus judesius, sąmonės pakitimus, psichikos būklės pokyčius, kitų sutrikimų, pvz., autonominės disfunkcijos, tachikardijos, tachipnėjos, prakaitavimo, hipertenzijos ar hipotenzijos; laboratorinių rodiklių pokyčių, pvz., kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimo, leukocitozės, mioglobinurijos ir padidėjusio mioglobino kiekio serume. Todėl pacientai turi būti atidžiai stebimi, kai levodopos ir (arba) karbidopos dozė staiga sumažinama arba vartojimas nutraukiamas, ypač jei pacientas vartoja antipsichozinius vaistus (žr. 4.2 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Gydant levodopa arba pradėjus vartoti ar padidinus levodopos dozę, pacientai gali patirti naujų psichikos sutrikimų ir elgsenos pokyčių arba esami gali pablogėti; jie gali būti sunkūs, įskaitant psichozę primenančią ir savižudišką elgseną. Šis nenormalus mąstymas ir elgsena gali pasireikšti vienu ar keliais įvairiais požymiais, įskaitant nerimą, depresiją, paranoidines idėjas, iliuzijas, haliucinacijas, sąmyšį, psichozinę elgseną, dezorientaciją, agresyvią elgseną, sujaudinimą ir kliesdusius.

Pacientai, sergantys sunkiu psichoziniu sutrikimu arba anksčiau turėję psichozinių sutrikimų, levodopa ir karbidopa turi būti gydomi atsargiai, nes kyla psichozės paūmėjimo rizika. Be to, kai kurie psichozei gydyti vartojami vaistiniai preparatai gali pasunkinti Parkinsono ligos simptomus ir sumažinti levodopos ir karbidopos veiksmingumą. Jei kartu vartojami antipsichoziniai vaistai, reikia atidžiai stebėti, ar neblogėja Parkinsono ligos motorikos simptomai, ypač vartojant D2 receptorių antagonistus (žr. 4.5 skyrių).

Impulsų kontrolės sutrikimai

Pacientai turi būti reguliariai stebimi, ar neatsiranda impulsų kontrolės sutrikimų. Pacientus arba globėjus reikia informuoti, kad dopamino agonistais ir (arba) kitais dopaminerginiais preparatais, kuriuose yra levodopos, gydomi pacientai gali patirti impulsų kontrolės sutrikimų elgsenos simptomų, įskaitant pataloginį lošimą, padidėjusį libido, hiperseksualumą, kompulsinį išlaidavimą ar pirkimą, persivalgymą ir kompulsinį valgymą bei dopamino disreguliacijos sindromą. Jei atsiranda tokių simptomų, rekomenduojama persvarstyti gydymą.

Diskinezija

Vaistiniai preparatai, kuriuose yra levodopos, sukelia diskineziją, dėl kurios gali prireikti koreguoti gydymą. Karbidopa leidžia didesniai kiekiui levodopos pasiekti smegenis ir susiformuoti didesniai kiekiui dopamino, todėl didėja tam tikrų nepageidaujamų CNS reakcijų, įskaitant diskineziją, pasireiškimo rizika. Rekomenduojama stebėti pacientus, ar neatsiranda ir nesivysto diskinezija, bei atitinkamai koreguoti levodopos ir karbidopos dozes.

Ortostatinė hipotenzija

Levodopa ir karbidopa gali sukelti ortostatinę hipotenziją. Levodopą ir karbidopą reikia atsargiai vartoti, jei kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie gali sukelti ortostatinę hipotenziją, pvz., vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos.

Glaukoma

Lėtine atvirojo kampo glaukoma sergantys pacientai gali būti atsargiai gydomi levodopa ir karbidopa, jei akispūdis gerai kontroliuojamas ir pacientas atidžiai stebimas, ar gydymo metu nėra akispūdžio pokyčių.

Melanoma

Epidemiologiniai tyrimai parodė, kad Parkinsono liga sergantiems pacientams yra didesnė rizika (nuo 2 iki maždaug 6 kartų) susirgti melanoma nei bendrojoje populiacijoje. Nėra aišku, ar stebėta didesnė rizika buvo dėl Parkinsono ligos ar kitų veiksnių, pvz., Parkinsono ligai gydyti vartotų vaistinių preparatų.

Dėl pirmiau nurodytų priežasčių pacientams ir skiriantiems gydytojams rekomenduojama dažnai ir reguliariai stebėti, ar vartojant levodopą ir karbidopą neatsiranda melanomų, ypač, jei pacientai turi įtartinų nediagnozuotų odos pakitimų arba yra anksčiau sirgę melanoma. Rekomenduojama periodiškai atlikti odos apžiūrą pas tinkamos kvalifikacijos specialistą (pvz., dermatologą).

Laboratoriniai tyrimai

Ilgą laiką gydant levodopa ir karbidopa stebėtas hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas. Ilgalaikio gydymo metu rekomenduojama periodiškai vertinti kepenų, kraujodaros, širdies bei kraujagyslių ir inkstų funkciją.

Levodopos ir karbidopos preparatai gali būti klaidingai teigiamų ketoninių kūnų tyrimo rezultatų priežastimi, jei ketonurijai nustatyti naudojama tyrimo juostelė. Ši reakcija nepasikeičia virinant šlapimo mėginį. Klaidingai neigiami rezultatai gali būti gaunami taikant gliukozės-oksidazės metodus gliukozurijai tirti.

Ypatingos populiacijos

Levodopą ir karbidopą reikia atsargiai vartoti pacientams, sergantiems išemine širdies liga, sunkia širdies ir kraujagyslių arba plaučių liga, bronchų astma, inkstų, kepenų ar endokrininės sistemos liga arba sirgusiems pepsine opa (dėl kraujavimo iš viršutinės virškinimo sistemos dalies galimybės) ar turėjusiems traukulių.

Levodopą ir karbidopą reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie yra patyrę miokardo infarktą ir turi liekamąją prieširdžių, nodalinę ar skilvelių aritmiją. Tokių pacientų širdies veiklą reikia ypač atidžiai stebėti pradinio dozės koregavimo laikotarpiu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Monoaminooksidazės inhibitoriai

Neselektyvius monoaminooksidazės inhibitorius reikia nustoti vartoti bent 2 savaites prieš pradėdant gydymą modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistiniu preparatu kapsulėmis (žr. 4.3 skyrių).

Numient galima vartoti kartu su rekomenduojama MAO inhibitoriaus, kuris yra selektyvus B tipo MAO inhibitorius, pvz., selegilino ir rasagilino, doze. Yra pripažinta levodopos ir B tipo MAO inhibitorių, kurie sustiprina levodopos poveikį, sąveika. Derinys gali sukelti sunkią ortostatinę hipotenziją.

Kai pradėdamas vartoti B tipų selektyvus MAO inhibitorius, gali tekti sumažinti levodopos dozę. Pacientams turi būti skiriama mažiausia dozė, būtina simptomams kontroliuoti ir nepageidaujamoms reakcijoms sumažinti iki minimumo.

Dopamino D2 receptorių antagonistai, benzodiazepinai ir izoniazidas

Dopamino D2 receptorių antagonistai (pvz., fenotiazinai, butirofenonai, risperidonas), benzodiazepinai ir izoniazidas gali sumažinti levodopos gydomąjį poveikį. Šiuos vaistinius preparatus kartu su levodopa ir karbidopa vartojantys pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nemažėja atsakas į gydymą.

Tricikliai antidepresantai

Pasitaikę retų atvejų, kadikartu vartojami tricikliai antidepresantai ir levodopa bei karbidopa sukėlė nepageidaujamas reakcijas, įskaitant hipertenziją ir diskineziją.

Kraujospūdį mažinantys vaistai

Tam tikrus kraujospūdį mažinančius vaistus jau vartojantiems pacientams pradėjus vartoti levodopos ir dekarboksilazės inhibitoriaus yra pasitaikę simptominės ortostatinės hipotenzijos atvejų. Gydymo šiuo modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistiniu preparatu titravimo fazės metu gali prireikti koreguoti kraujospūdį mažinančio vaistinio preparato dozę.

Anticholinerginiai preparatai

Anticholinerginiai vaistiniai preparatai gali sinergiškai veikti su levodopa ir mažinti tremorą. Tačiau vartojant kartu galimas nevalingos motorikos sutrikimų pablogėjimas. Anticholinerginiai vaistiniai preparatai gali sumažinti levodopos poveikį dėl pavėlintos absorbcijos. Gali prireikti koreguoti levodopos dozę.

Fenitoinas ir papaverinas

Yra pasitaikę retų atvejų, kai fenitoinas ir papaverinas panaikino naudingą levodopos poveikį gydant Parkinsono ligą. Šiuos vaistinius preparatus su levodopa ir karbidopa vartojantys pacientai turi būti atidžiai stebimi, ar nemažėja atsakas į gydymą.

COMT inhibitoriai

Šio modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos preparato kapsulėmis ir COMT inhibitorių (pvz., entakapono) vartojimo vienu metu poveikis netirtas. Nustatyta, kad entakapono vartojimas kartu su levodopa ir karbidopa padidina levodopos biologinį prieinamumą 30 %. Vartojant kartu su COMT inhibitoriais modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinio preparato kapsulėmis dozę gali prireikti sumažinti.

Geležies druskos

Levodopa ir karbidopa bei geležies druskos ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra geležies druskų, kartu reikia vartoti atsargiai. Geležies druskos su levodopa ir karbidopa gali sudaryti chelatus. Preparatai, kuriuose yra geležies sulfato, bei levodopa ir karbidopa turėtų būti vartojami atskirai, išlaikant kiek įmanoma ilgesnį intervalą tarp abiejų vartojimų (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika su alkoholiu

In vivo, Numient vartojant su iki 40 % tūrio stiprumo (v/v) alkoholiu, levodopos arba karbidopos dozė nesumažėjo.

Sąveika su maistu

Sveikiems suaugusiems per burną vartojant Numient po labai riebaus ir kaloringo maisto, levodopos C_{max} sumažėjo 21 %, o bendras levodopos absorbcijos mastas (AUC_{inf}) buvo panašus (padidėjo 13 %) į tą, kuris stebėtas nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Vartojimas su labai riebiu ir kaloringu maistu gali pavėlinti levodopos absorbciją iki 2 valandų (žr. 4.2 skyrių).

Po modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių turinio, išbarstyto ant mažo kiekio (pvz., 2 valgomųjų šaukštų) minkšto maisto, pvz., obuolių tyrės, jogurto ar pudingo, suvartojimo levodopos absorbcijos sparta ir mastas buvo panašus į stebėtuosius nevalgius.

Levodopa dėl pernešimo konkuruoja su tam tikromis aminorūgštimis, todėl daug baltymų turintis maistas gali pabloginti levodopos absorbciją.

Levodopos ir karbidopos poveikis kitų vaistinių preparatų metabolizmui

Levodopos ir karbidopos sužadinantis ar slopinantis poveikis netirtas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie levodopos ir karbidopos vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Numient nerekomenduojama

vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių, nebent nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Karbidopa išsiskiria į žiurkių pieną, tačiau nežinoma, ar karbidopą ar jos metabolitai išsiskiria į moters pieną. Vienos Parkinsono liga sergančios žindytės tyrimo metu buvo užfiksuotas levodopos išsiskyrimas į motinos pieną. Nėra pakankamai duomenų apie levodopos ir karbidopos arba jų metabolitų poveikį naujagimiams ar kūdikiams. Gydomo Numient metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie levodopos ar karbidopos poveikį žmogaus vaisingumui. Levodopos poveikis vaisingumui buvo įvertintas tyrimuose su pelėmis (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levodopa gali stipriai veikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tam tikras šalutinis poveikis, pvz., mieguistumas ir galvos sukimasis, stebėtas gydant šiuo modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistiniu preparatu kapsulėmis, gali pakenkti kai kurių pacientų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Šiuo modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistiniu preparatu kapsulėmis gydomi pacientai, kuriems pasireiškė mieguistumo ir (arba) staigaus užsmūdimo epizodai, turi būti informuoti susilaikyti nuo vairavimo ar užsiėmimo veikla, kurios metu sumažėjęs budrumas galėtų kelti sunkios traumos ar mirties riziką jiems patiems ar aplinkiniams (pvz., mechanizmų valdymo), kol tokie pasikartojantys epizodai ir mieguistumas praeis (taip pat žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Vartojant Numient dažniausiai užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, pasireiškęs maždaug 12 % visų pacientų; galvos svaigimas, galvos skausmas ir diskinezija, visi pasireiškę maždaug 8 % visų pacientų, ir nemiga, pasireiškusi maždaug 6 % visų pacientų. Numient klinikinių tyrimų metu užfiksuota sunkių kraujavimo iš virškinimo trakto (nedažnai) ir alerginės edemos (nedažnai) atvejų. Vartojant levodopos ir karbidopos vaistinius preparatus gali pasitaikyti simptomų kompleksas, primenantis piktybinį neuroleptinį sindromą, ir rbdomiolizės atvejų, tačiau Numient klinikinių tyrimų metu jų užfiksuota.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir pasireiškimo dažnį (3 lentelė). Poveikio dažniai apibūdinami taip: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

	Numient klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos			
Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas ^{a)}
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Melanoma (žr. 4.4 skyrių)	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Anemija	Agranulocitozė, trombocitopenija, leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Svorio sumažėjimas	Apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas	
Psichikos sutrikimai		Kognityvinis sutrikimas, sumišimo būseną, haliucinacijos, depresija (žr. 4.5 skyrių), nerimas, nenormalūs sapnai, nemiga	Psichozės epizodai, impulsų kontrolės sutrikimas (žr. 4.4 skyrių), sujaudinimas	Mėginimas nusižudyti (žr. 4.4 skyrių), dezorientacija, dopaminerginės disreguliacijos sindromas, euforija, padidėjęs libido
Nervų sistemos sutrikimai		Distonija, simptomų slėpimo pradžios ir paroksizmos („on“ ir „off“), reiškiniai, diskinezija, mieguistumas, eisenos sutrikimai, galvos svaigimas, Parkinsono ligos pablogėjimas, parestezija, galvos skausmas, tremoras	Traukuliai, staigus užsnūdymas (žr. 4.4 skyrių), trizmas, neramių kojų sindromas	Piktybinis neuroleptinis sindromas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), ataksija
Akių sutrikimai			Neryškus matymas, diplopija, midriazė	Okulogirinės krizės, latentinio Hornerio sindromo suaktyvėjimas, blefarospazmas
Širdies sutrikimai		Širdies ritmo sutrikimai ^{b)} (žr. 4.4 skyrių)	Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		Ortostatinė hipotenzija (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius), hipertenzija (žr. 4.5 skyrių)	Sinkopė, tromboflebitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio		Dusulys		Nenormalus kvėpavimas, užkimimas

	Numient klinikinių tyrimų metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos			
Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas ^{a)}
sutrikimai				
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, burnos sausumas, vėmimas	Kraujavimas iš virškinimo trakto, pepsinė opa (žr. 4.4 skyrių), disfagija, dispepsija, disgeuzija, glosodinija, dujų kaupimasis	Tamsios seilės, bruksizmas, žagsulys, seilėtekis
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Karščio antplūdis, hiperhidrozė, bėrimas (žr. 4.3 skyrių)	Alerginė edema, niežėjimas (žr. 4.3 skyrių)	Hemoraginis vaskulitas (Henoch-Schönlein purpura), dilgėlinė (žr. 4.3 skyrių), plaukų slinkimas, egzantema, tamsus prakaitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmai		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Šlapimo susilaikymas	Tamsus šlapimas, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				Priapizmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Griuvimas, periferinė edema, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas, astenija, nuovargis	Negalavimas	
Tyrimai			Padidėjęs AST, ALT, LDH, bilirubino, cukraus kraujyje, kreatinino, šlapimo rūgšties kiekis; sumažėjusios hemoglobino ir hematokrito vertės; kraujas šlapime	Padidėjęs karbamido azoto, šarminių fosfatų kiekis; teigiamas Kumbso (Coomb's) testo rezultatas; leukocitai ir bakterijos šlapime.

a) Nepageidaujamos reakcijos nestebėtos Numient klinikinių tyrimų metu, bet pasireiškė vartojant kitus levodopos ir karbidopos vaistinius preparatus.

b) Bendras terminas, apimantis prieširdžių virpėjimą, prieširdžių plazdėjimą, atrioventrikulinę blokadą, Hiso pluošto kojų blokadą, sinusinio mazgo silpnumo sindromą, bradikardiją ir tachikardiją

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Staigus užsnūdimas

Numient siejamas su mieguistumu, o labai retai – su per dideliu mieguistumu dienos metu ir staigus užsnūdimas epizodais.

Impulsų kontrolės sutrikimai

Dopamino agonistais ir (arba) kitais dopaminerginiais preparatais, kuriuose yra levodopos, gydomiems pacientams gali pasireikšti patologinis lošimas, padidėjęs libido, hiperseksualumas, kompulsinis išlaidavimas ar pirkimas, persivalgymas ir kompulsinis valgymas (žr. 4.4 skyrių).

Laboratorinių tyrimų vertės

Būta labai retų klaidingai diagnozuotos feochromocitomos atvejų levodopa ir karbidopa gydomiems pacientams. Reikia atsargiai vertinti levodopa ar levodopa/karbidopa gydymą pacientų katecholaminų bei jų metabolitų kiekių plazmoje ir šlapime rezultatus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Ūmūs levodopos ir DDK inhibitoriaus perdozavimo simptomai galimi dėl per didelio dopaminerginio stimuliavimo. Kelių gramų dozės gali sukelti CNS sutrikimų, padidinti širdies ir kraujagyslių sutrikdymo (pvz., hipotenzijos, sinusinės tachikardijos) tikimybę, o didesnės dozės – sukelti sunkesnių psichikos sutrikimų. Levodopos perdozavimas gali sukelti sisteminių komplikacijų, kurios yra per didelio dopaminerginio stimuliavimo pasekmė.

Gydymas

Ūmaus levodopos ir DDK preparatų perdozavimo gydymas yra toks pat kaip ir ūmaus levodopos perdozavimo atveju. Šio dėslinio vaistinio preparato poveikio nepanaikina piridoksinas. Reikia užtikrinti elektrokardiogramos stebėjimą ir atidžiai stebėti, ar pacientui neatsiranda aritmija; jeigu reikia, skirkite atitinkamą gydymą nuo aritmijos. Toliau gydoma pagal klinikinės indikacijos arba nacionalinio apsinuodijimų centro rekomendacijas, jei tokių esama.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo Parkinsono ligos, dopaminerginiai preparatai, ATC kodas – N04BA02

Veikimo mechanizmas

Levodopa yra dopamino pirmtakas, ir ji skiriama kaip dopamino pakaitinė terapija gydant Parkinsono ligą.

Karbidopa yra periferinės aromatinės aminorūgšties dekarboksilazės inhibitorius. Jis neleidžia levodopai metabolizuotis į dopaminą periferinėje apykaitoje, užtikrindamas, kad didesnė dozės dalis

pasieks smegenis, kur pasireiškia dopamino gydomasis poveikis. Kai vartojama kartu su karbidopa, galima vartoti mažesnę levodopos dozę, tada sumažėja periferinio šalutinio poveikio dažnis ir sunkumas.

Farmakodinaminis poveikis

Kai levodopa vartojama per burną, ekstrasmegeiniuose audiniuose ji greitai dekarboksilizuojama į dopaminą, todėl tik maža suvartotos dozės dalis patenka į centrinę nervų sistemą nepakitusi. Dėl šios priežasties reikiamam gydomajam poveikiui pasiekti būtinos didelės levodopos dozės, o jos dažnai sukelia pykinimą ir kitas nepageidaujamas reakcijas, kurios kai kada siejamos su ekstrasmegeiniuose audiniuose susidarančiu dopaminu.

Karbidopa slopina periferinės levodopos dekarboksilizaciją. Ji nepereina kraujo ir smegenų barjero ir neveikia levodopos metabolizmo centrinėje nervų sistemoje. Kadangi jos dekarboksilazės slopinimo veikla apsiriboja ekstrasmegeiniais audiniais, karbidopą vartojant su levodopa, daugiau levodopos patenka į galvos smegenis. Karbidopos pridėdant prie levodopos, sumažėja levodopos dekarboksilizacijos periferiniai reiškiniai (pykinimas, vėmimas), tačiau karbidopa nemažina nepageidaujamų reakcijų, susijusių su centriniu levodopos poveikiu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Parkinsono liga sergantys ir levodopa anksčiau negydyti pacientai APEX-PD

Numient veiksmingumas ankstyvąja Parkinsono ligos stadija sergantiems pacientams buvo nustatytas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo, pastovios dozės, lygiagrečių grupių, 30 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu su 381 pacientu, kurių ligos trukmės mediana buvo 1 metai, o levodopos ir dopamino agonistų anksčiau vartota nedaug arba visai nevartota. Pacientai ir toliau buvo gydomi pastovia vaistinio preparato nuo Parkinsono ligos doze. Tinkami pacientai buvo randomizuoti (1:1:1:1) į placebo arba vieną iš trijų pastovių levodopos ir karbidopos dozių grupes: 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg arba 390 mg/97,5 mg, vartojant tris kartus per parą. Pacientams nebuvo leidžiama papildomai vartoti levodopos arba katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitorių. Modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinį preparatą vartojantys pacientai pradėjo gydymą nuo 95 mg levodopos ir 23,75 mg karbidopos dozės tris kartus per parą. Nuo 4-osios dienos dozė buvo didinama, o 22-ąją dieną pasiekta didžiausia tikslinė dozė (po 390 mg levodopos ir 97,5 mg karbidopos tris kartus per parą).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal Vieningosios Parkinsono ligos vertinimo skalės (UPDRS) II dalies (kasdienės gyvenimo veiklos) įvertį ir III dalies motorikos įvertį praėjus 30 savaičių arba pasitraukus pirma laiko. Gydymas kiekviena iš trijų modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos dozių buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis už placebo, vertinant pagal pagrindinį rodiklį (4 lentelė).

4 lentelė. UPDRS II dalies ir III dalies įvertinio vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki praėjus 30 savaitių (arba pasitraukus pirma laiko) Parkinsono liga sergantiems ir levodopa anksčiau negydytiems pacientams (APEX-PD)

Vidutinis UPDRS (II ir III dalys) balas ^{a)}			
Gydymas	Pradinis įvertinimas ^{b)}	30-oji savaitė (arba pirmalaikio pasitraukimo iš tyrimo metu)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo 30-ąją savaitę (arba pirmalaikio pasitraukimo iš tyrimo metu) ^{c)}
Placebas	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) Pagal UPDRS didesnis įvertis rodo didesnį sunkumo laipsnį

b) Visos vertės nustatytos analizuojant 361 pacientą iš numatytos gydyti (ITT) populiacijos, kuriems žinomos tyrimo pabaigos vertės

c) Neigiami skaičiai rodo pagerėjimą, palyginus su pradinio įvertinimo verte

d) Tris kartus per parą

e) p reikšmė yra mažesnė kaip 0,05, palyginus su placebo

Progresavusia Parkinsono liga sergantys pacientai

Numient veiksmingumas ir saugumas progresavusios stadijos Parkinsono liga sergantiems pacientams buvo įvertinti dviejų dvigubai koduotų, veikliąja medžiaga kontroliuojamųjų tyrimų metu: atlikus lygiagrečių grupių tyrimą ADVANCE-PD (tyrimas IPX066-B-02-02; 22 savaitių trukmės) ir persikryžiuojantį tyrimą ASCEND-PD (tyrimas IPX066-B-02-06, 1-oji dalis; 11 savaitių trukmės).

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo simptomų slopinimo pabaigos („off“) laiko trukmės procentinė dalis ne miego metu. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo simptomų slopinimo pabaigos („off“) laiko trukmė, simptomų slopinimo („on“) laiko trukmė be varginančios diskinezijos bei UPDRS II ir III dalies įvertis. Tyrime ADVANCE-PD buvo įvertintas ir Klinikinis bendrasis pokyčio įspūdis.

ADVANCE-PD

Tyrimas ADVANCE-PD buvo 22 savaitių trukmės tyrimas, sudarytas iš 3 savaitių trukmės prieš tyrimą vartotos greito veikimo levodopos ir karbidopos dozės koregavimo ir 6 savaitių trukmės perėjimo prie Numient etapų. Po to pacientai buvo randomizuoti į dvigubai koduotą 13 savaitių trukmės tiriamojo gydymo laikotarpį, skiriant gydymą optimizuota greito veikimo levodopa ir karbidopa arba Numient. Iš visų į tyrimą įtrauktų pacientų, 471 pacientui buvo išlaikytas stabilus prieš pradedant tyrimą skirtas bent 400 mg levodopos per parą dozės vartojimo režimas. Gretutinių vaistinių preparatų nuo Parkinsono ligos dozė buvo palaikoma pastovi. Tyrimo metu pacientams nebuvo leidžiama papildomai vartoti levodopos ir karbidopos arba katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitorių. Iš viso buvo randomizuoti 393 pacientai (amžiaus vidurkis – 63,2 metų, 65 % pacientų – vyrai).

ASCEND-PD

Tyrimas ASCEND-PD buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, dviejų gydymų, dviejų laikotarpių persikryžiuojantysis tyrimas, kuriame dalyvavusių 110 pacientų buvo palaikomas pastovus levodopos, karbidopos ir etanercepto (LKE) režimas, vartojant bent 400 mg levodopos dozę per parą. Prieš tyrimo pradžią buvo taikytas ne mažesnis kaip keturių kartų per parą vartojimo dažnis mažiausiai 4 savaites. Gretutinių vaistinių preparatų nuo Parkinsono ligos dozė tyrimo metu buvo palaikoma pastovi. Per 6 savaitių laikotarpį gydymas LKE buvo pakeistas į Numient preparatą. Po šio dozės pakeitimo 91 tyrimo dalyvis (amžiaus vidurkis – 64,1 metų, 75 % pacientų – vyrai) buvo randomizuotas vartoti Numient, o po to – prieš tyrimą vartotą LKE arba atvirkščiai. Visi veiksmingumo duomenys pagrįsti 84 pacientų, kurie pabaigė tyrimą, duomenimis, išskyrus pacientų dienynų duomenis, kurie surinkti iš 83 pacientų. Kiekvienas dvigubai koduotas tyrimo laikotarpis truko 2 savaites. Tarp šių laikotarpių visi pacientai 1 savaitę atvira vartojo Numient.

Dažniausiai užfiksuoti gretutiniai vaistiniai preparatai nuo Parkinsono ligos tarp randomizuotų pacientų buvo dopamino agonistai (64 %) ir MAO inhibitoriai (37 %).

Rezultatai

Pagrindinių tyrimo rezultatų suvestinė pateikta 5 lentelėje.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

5 lentelė. Progresavusios Parkinsono ligos tyrimų pagrindiniai rezultatai

Tyrimas	ADVANCE–PD		ASCEND–PD (persikryžiuojantysis)	
Pacientų skaičius				
N įtrauktų	471		110	
N pakeitusių preparatą	450		110	
N randomizuotų	393		91	
N baigusių	368		84	
Randomizuotų pacientų rodikliai				
Amžius [m. (SN)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
PL trukmė [m. (SN)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Baigtys				
Tyrimo pogrupiai	Numient	GV L–dopa†	Numient	LKE
	n = 201	n = 192	n = 84	
Dozė (mg), mediana (intervalas)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 495 (735; 4 900)	600 (400; 1 600)
„Off“ laiko trukmės procentinė dalis*				
Pradinis įvertinimas, vidurkis	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Vertinamoji baigtis, vidurkis	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Skirtumas (95 % PI)	–5,8 % (–8,8; –2,7)		–8,6 % (–12,4; –4,7)	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
„Off“ laiko trukmė (val.)*				
Pradinis įvertinimas, vidurkis	6,1	5,9	5,9	
Pokytis vertinamosios baigties metu	–2,2	–1,0	–2,1	–0,7
Skirtumas (95 % PI)	–1,0 (–1,5; –0,5)		–1,4 (–2,1; –0,8)	
p reikšmė	< 0,0001		< 0,0001	
„On“ laiko trukmė be varginančios diskinezijos (val.)*				
Pradinis įvertinimas, vidurkis	10,0	10,1	9,8	
Pokytis vertinamosios baigties metu	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Skirtumas (95 % PI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p reikšmė	0,0002		< 0,0001	
UPDRS _{II-III} įvertis				
Pradinis įvertinimas, vidurkis	32,3	32,4	32,0	
Pokytis vertinamosios baigties metu	–5,7	–2,1	–2,7	–0,3
Skirtumas (95 % PI)	–4,0 (–5,9; –2,0)		–2,6 (–4,8; –0,4)	
p reikšmė	< 0,0001		0,0233	
Reagavusiųjų į gydymą analizė				
≥ 1 val. „off“ laiko trukmės pagerėjimas (95 % PI)	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 reikšmė	< 0,0001		0,0094	
KBI–P labai pagerėjo (95 % PI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N	N
p reikšmė	< 0,0001		N	

Santrumpos: KBI–P – klinikinis bendrasis pokyčio įspūdis nuo pradinio įvertinimo; PI – patikimumo intervalas; GV – greito veikimo; LKE – levodopa, karbidopa, entakaponas; L–dopa† – levodopa ir karbidopa; MK – mažiausi kvadratai; PL – Parkinsono liga; SN – standartinis nuokrypis; N – neturima; val. – valandos; m. – metai.

* Tyrime ADVANCE-PD buvo pritaikytas kovariantiškumo analizės (ANCOVA) modelis gydymo pabaigai, kaip pagrindinius poveikius imant gydymą ir centrus, o kaip kovariantę – gydymo sąveikos rodiklį pagal centrus ir pradinį įvertinimą.

Tyrimo ASCEND-PD duomenys buvo išanalizuoti taikant standartinį mišrųjų variantiškumo analizės modelį. Kaip fiksuoti poveikiai buvo įtraukti gydymas, seka ir laikotarpis, o kaip atsitiktiniai poveikiai – skirtingų tiriamųjų ir to paties tiriamojo palyginamieji rodikliai. Tyrime ASCEND-PD nebuvo periodinių, sekos ir persikėlimo poveikių požymių (visos p reikšmės buvo > 0,10).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Numient tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant idiopatinę Parkinsono ligą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

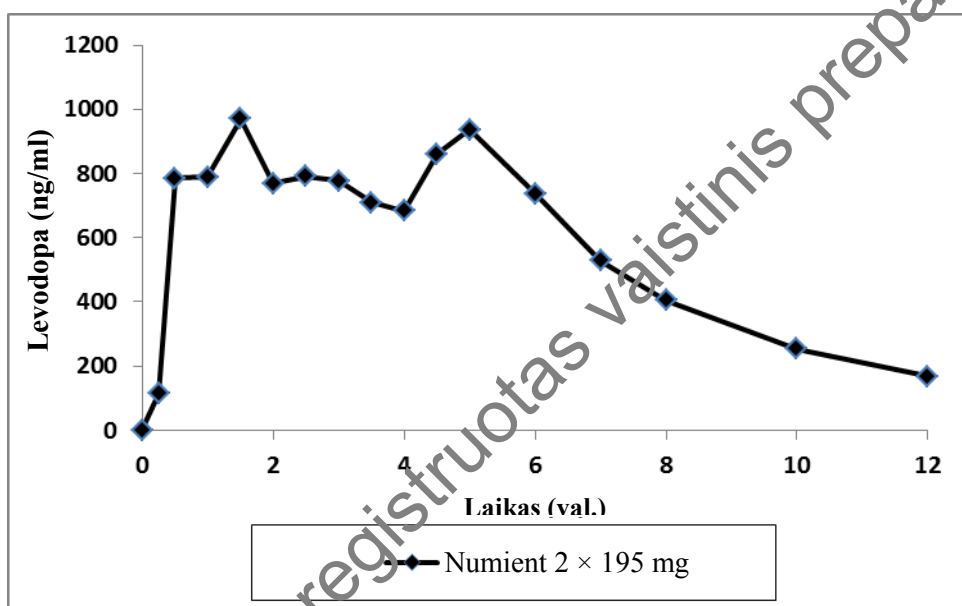
5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Levodopa

Numient farmakokinetika buvo įvertinta sveikiems tiriamiesiems davus vienkartinės dozės, o Parkinsono liga sergantiems pacientams – vienkartinės ir kartotinės dozės. Vienkartinės dozės farmakokinetika, sveikiems suaugusiesiems per burną suvartojus dvi Numient 195 mg levodopos ir 48,75 mg karbidopos kapsules, pateikta 1 paveiksle.

1 paveikslas. Vidutinio levodopos koncentracijos plazmoje kitimo laiko atžvilgiu kreivė pagal 22 suaugusiųjų duomenis, jiems per burną suvartojus vienkartinę dozę, kurią sudaro dvi Numient 195 mg levodopos ir 48,75 mg karbidopos kapsulės



Levodopos iš Numient biologinis prieinamumas buvo maždaug 70 %, palyginus su greito veikimo levodopos ir karbidopos preparatais. Kai dozės panašios, vartojant Numient levodopos didžiausia koncentracija (C_{max}) siekia 30 % greito veikimo levodopos ir karbidopos preparatų rodiklio. Po pradinio maksimumo, pasiekiamo praėjus maždaug vienai valandai, koncentracija plazmoje išlieka maždaug 4–5 valandas, o paskui ima mažėti. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama praėjus maždaug 4,5 valandos. Parkinsono liga sergančių pacientų kartotinių dozių farmakokinetika buvo panaši į vienkartinės dozės farmakokinetiką, t. y. levodopos iš modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinio preparato kaupimasis buvo minimalus.

Po kartotinių modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos preparatų dozių vartojimo pacientams sumažėjo levodopos koncentracijos plazmoje svyravimai tiek, kad svyravimo nuo maksimumo iki minimumo rodiklis siekė 1,5, esant minimaliam levodopos kaupimuisi.

Karbidopa

Per burną suvartojus modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinio preparato, maksimali koncentracija pasiekama praėjus maždaug 3,5 valandos. Karbidopos iš Numient biologinis prieinamumas buvo maždaug 50 %, palyginus su greito veikimo levodopos ir karbidopos vaistinių preparatų rodikliu.

Maisto poveikis

Sveikiems suaugusiems per burną vartojant modifikuoto atpalaidavimo levodopos ir karbidopos vaistinį preparatą po labai riebaus ir kaloringo maisto, levodopos $C_{\max}$ sumažėjo 21 %. Levodopos absorbcijos mastas (AUC_{inf}) buvo panašus (padidėjo 13 %) į tą, kuris stebėtas vartojant nevalgius. Vartojimas su labai riebiu didelio kaloringumo maistu pavėlina levodopos absorbciją iki 2 valandų.

Po modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių turinio, išbarstyto ant mažo kiekio minkšto maisto, pvz., obuolių tyrės, suvartojimo levodopos absorbcijos sparta ir mastas buvo panašūs į stebėtusius nevalgius.

Levodopa dėl pernešimo konkuruoja su tam tikromis aminorūgštimis, todėl daug baltymų turintis maistas gali pabloginti levodopos absorbciją.

Pasiskirstymas

Levodopa

Levodopa su plazmos baltymais jungiasi nedaug (10 %–30 %). Levodopa pereina kraujo ir smegenų barjerą su aktyviais didelių neutralių aminorūgščių nešikliais.

Karbidopa

Maždaug 36 % karbidopos jungiasi su plazmos baltymais. Esant kliniškai naudojamoms dozėms, karbidopa nepereina kraujo ir smegenų barjero.

Biotransformacija

Levodopa

Levodopa ekstensyviai metabolizuojama į įvairius metabolitus. Du pagrindiniai medžiagų apykaitos keliai yra dekarboksilinimas veikiant dopos dekarboksilazei (DDK) ir O-metilinimas veikiant katechol-O-metiltransferazei (KOMT). Nepakitusi levodopa sudaro mažiau kaip 10 % bendro su šlapimu išsiskiriančio kiekio. Kai yra karbidopos, levodopos galutinės fazės pusinės eliminacijos laikas – aktyvioji priešparkinsoninio poveikio dalis – yra maždaug 2 valandos.

Karbidopa

Karbidopa metabolizuojama į du pagrindinius metabolitus: α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropioninę rūgštį ir α -metil-3, 4-dihidroksifenilpropioninę rūgštį. Šie du metabolitai pirmiausia pašalinami su šlapimu nepakitę arba gliukuronidų pavidalu. Nepakitusi karbidopa sudaro mažiau kaip 30 % bendro su šlapimu išsiskiriančio kiekio. Karbidopos galutinės fazės pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos.

Dozių tiesiškumas

Numient pasižymi proporcinga dozei tiek karbidopos, tiek levodopos farmakokinetika, kai levodopos dozės intervalas yra nuo 95 mg iki 245 mg.

Inkstų veiklos sutrikimas

Nepakitusi levodopos dalis sudaro tik maždaug 10 % pro inkstus išsiskiriančio kiekio. Taigi inkstų veiklos sutrikimas gali turėti tik mažą poveikį levodopos ekspozicijai. Modifikuoto atpalaidavimo levodopą ir karbidopą reikėtų atsargiai vartoti pacientams, turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Levodopos ir karbidopos farmakokinetikos kepenų veiklos sutrikimų turinčių pacientų organizmuose netirtos (žr. 4.2 skyrių). Modifikuoto atpalaidavimo levodopą ir karbidopą reikėtų atsargiai vartoti pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų.

Vaikų populiacija

Numient pavidalu vartojamos levodopos ir karbidopos farmakokinetika vaikų organizmuose netirta.

Senyvi žmonės

Farmakokinetikos tyrimų, atliktų pacientams suvartojus vienkartinę Numient dozę, duomenimis sisteminė levodopos ekspozicija paprastai didėjo su amžiumi, o ploto po kreive (AUC) vertės vidutiniškai buvo 15 % didesnės senyviems žmonėms (≥ 65 metų) nei jaunesniems tiriamiesiems (< 65 metų).

Lytis

Levodopa

Parkinsono liga sergantiems pacientams suvartojus vienkartinę Numient dozę, levodopos plazmos AUC ir $C_{\max}$ rodikliai buvo didesni moterims nei vyrams (vidutiniškai 17 % didesnis AUC rodiklis ir 35 % didesnis $C_{\max}$ rodiklis). Šie skirtumai geriausiai paaiškinami mažesne moterų kūno mase.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tiek levodopa, tiek karbidopos ir levodopos derinys triušiams sukėlė vidurių ir skeleto malformacijų.

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ar beždžionėmis, jokio poveikio patinų ar patelių dauginimosi organams nepastebėta nei vartojant vien levodopą, nei jos derinį su karbidopa. Tačiau nustatyta, kad levodopa šiek tiek keičia žiurkių patinų poravimosi elgseną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Vyno rūgštis
Etilceliuliozė
Hipromeliozė
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Natrio laurilsulfatas
Povidonas
Talkas
Metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:1 kopolimeras (
Metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:2 kopolimeras
Trietilcitratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Kapsulės korpusas

Indigo karminas (E 132), lakas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Želatina

Rašalas

Mėlynas rašalas SB-6018
Šlakas (E904)
Propilenglikolis
Indigo karminas (E 132), lakas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

90 dienų po pirmojo atidarymo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas matinis mažo tankio polietileno (DTPE) buteliukas su užsukamu polipropileno dangteliu. Buteliuke yra džioviklio.

Viename buteliuke yra 25, 100 arba 240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Numient 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/001 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/002 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/003 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/004 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/005 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/006 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/007 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/008 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/009 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/010 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/011 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/012 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkritis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
Jungtinė Karalystė

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Nebereģistruotas vaļstīnis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ/KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Numient 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
levodopa/karbidopa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 95 mg levodopos ir 23,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje kapsulėje yra 145 mg levodopos ir 36,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje kapsulėje yra 195 mg levodopos ir 48,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).
Kiekvienoje kapsulėje yra 245 mg levodopos ir 61,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių
240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Ryti visą, nekarštyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Atidarius buteliuką suvartoti per 90 dienų.
Atidaryta:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Numient 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
EU/1/15/1044/001 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)
EU/1/15/1044/002 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)
EU/1/15/1044/003 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
EU/1/15/1044/004 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)
EU/1/15/1044/005 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)
EU/1/15/1044/006 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
EU/1/15/1044/007 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)
EU/1/15/1044/008 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)
EU/1/15/1044/009 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
EU/1/15/1044/010 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)
EU/1/15/1044/011 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)
EU/1/15/1044/012 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Neberegistruotas vaistinis preparatas

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS / DTPE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Numient 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Numient 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
levodopa/karbidopa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 95 mg levodopos ir 23,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)
Kiekvienoje kapsulėje yra 145 mg levodopos ir 36,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)
Kiekvienoje kapsulėje yra 195 mg levodopos ir 48,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)
Kiekvienoje kapsulėje yra 245 mg levodopos ir 61,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės [kapsulės]
100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių [kapsulių]
240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių [kapsulių]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Ryti visą, nekramant.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Atidarius buteliuką suvartoti per 90 dienų.

Atidaryta:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

„Amneal Pharma“ logotipas

12. REGISTRACIJOS PAŽYĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Numient 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/001 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/002 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/003 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/004 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/005 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/006 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/007 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/008 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/009 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

Numient 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

EU/1/15/1044/010 (25 modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės)

EU/1/15/1044/011 (100 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

EU/1/15/1044/012 (240 modifikuoto atpalaidavimo kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

B. PAKUOTĒS LAPELĀS

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Numient 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Numient 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Numient 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

Numient 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės
Levodopa/karbidopa

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje:

1. Kas yra Numient ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Numient
3. Kaip vartoti Numient
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Numient
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Numient ir kam jis vartojamas

Vienoje Numient kietojoje kapsulėje yra du skirtingi vaistai, vadinami levodopa ir karbidopa.

- Levodopa Jūsų smegenyse pavirsta į medžiagą, vadinamą dopaminu. Dopaminas padeda palengvinti Parkinsono ligos simptomus.
- Karbidopa priklauso grupei vaistų, vadinamų aromatinės aminorūgšties dekarboksilazės inhibitoriais. Ji padeda levodopai veiksmingiau veikti, nes sulėtina levodopos skaidymosi Jūsų organizme spartą.

Numient vartojamas suaugusiųjų Parkinsono ligos simptomams palengvinti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Numient

Numient vartoti negalima:

- jeigu yra alergija levodopai arba karbidopai, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate uždarąjo kampo glaukoma (akių sutrikimas);
- jeigu sergate feochromocitoma (retas antinksčių navikas);
- jeigu vartojate tam tikrus vaistus nuo depresijos (neselektyvius monoaminooksidazės inhibitorius (MAO) inhibitorius). Šiuo vaistus turite nustoti vartoti bent prieš dvi savaites iki pradėdami vartoti Numient (taip pat žr. skyrelį „**Kiti vaistai ir Numient**)
- jeigu kada nors esate sirgę piktybiniu neuroleptiniu sindromu (PNS – reta stipri reakcija į vaistus, vartojamus sunkiems psichikos sutrikimams gydyti);
- jeigu kada nors esate sirgę netraumine rabdomiolize (retas raumenų sutrikimas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Numient, jeigu atsiranda ar yra buvę:

- staigių mieguistumo priepuolių arba kartais jaučiatės labai mieguisti;
- kokių nors sunkaus psichikos sutrikimo, pvz., psichozės, formų;
- depresijos jausmas, savižudiškos mintys arba pastebimi neįprasti elgsenos pokyčiai;
- drebėjimas, sujaudinimas, sumišimas, karščiavimas, greitas pulsas arba dideli kraujospūdžio svyravimai, arba pastebite, kad raumenys labai įsitempia arba nevaldomai trūkčioja. Taip nutikus **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**;
- būklė, vadinama lėtine atvirojo kampo glaukoma, kadangi gali prireikti pakoreguoti dozę ir stebėti Jūsų akispūdį;
- melanoma arba įtartinų odos pakitimų;
- širdies smūgis, širdies ritmo sutrikimų, kraujotakos ar kvėpavimo sutrikimų;
- inkstų ar kepenų sutrikimų;
- žarnyno opų (vadinamos dvylikapirštės žarnos arba pepsinėmis opomis);
- endokrininės sistemos (hormonų) liga;
- bronchų astma;
- obsesinė elgsena;
- traukulių;
- sumažėjęs kraujospūdis arba galvos svaigimas atsistojant;
- atsirado naujų ar padidėjo nenormalūs kūno judesiai (diskinezija).

Jei nesate tikri, ar Jums yra kuri nors iš šių būklių, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš vartodami Numient.

Jeigu Jums reikalinga chirurginė operacija, pasakykite gydytojui, kad vartojate Numient.

Impulsų kontrolės sutrikimai

Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs arba šeimos narys ar globėjas pastebi atsiradusį polinkį ar pomėgį elgtis Jums neįprastai arba negalite atsispirti postūmui, skatuliui ar pagundai užsiimti kokia nors veikla, kuri galėtų pakenkti Jums patiems ar kitiems žmonėms. Tokia elgsena vadinama impulsų kontrolės sutrikimais ir tai gali būti nenugalimas įprotis lošti, persivalgymas ar išlaidavimas, pernelyg didelis lytinis potraukis ar seksualinių minčių ar jausmų suaktyvėjimas. Gydytojui gali reikėti persvarstyti Jūsų gydymo būdus.

Tyrimai

Jei ilgą laiką vartojate vaistus, kuriuose yra levodopos ir karbidopos, gali reikėti atlikti širdies, kepenų, inkstų ir kraujo ląstelių funkcijų tyrimus. Jeigu Jums reikia atlikti kraujo ar šlapimo tyrimus, pasakykite gydytojui ar slaugytojai, kad vartojate Numient. Tai reikalinga, nes vaistas gali turėti poveikį kai kurių tyrimų rezultatams.

Vaikams ir paaugliams

Numient nerekomenduojama vartoti pacientams iki 18 metų amžiaus. Numient saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

Kiti vaistai ir Numient

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip yra todėl, kad kiti vaistai gali pakeisti Numient veikimą.

Nevartokite Numient, jeigu per pastarąsias 14 dienų vartojote vaistą nuo depresijos, vadinamą „neselektyviu monoamino oksidazės (MAO) inhibitoriumi“. Šiems vaistams priskiriami ir izokarboksazidas bei fenelzinas. Jeigu tai tinka Jums, nevartokite Numient ir paprašykite gydytojo ar vaistininko patarimo.

Ypač svarbu, kad gydytojui ar vaistininkui pasakytumėte, jei vartojate šiuos vaistus:

- Kitus vaistus nuo Parkinsono ligos, pvz., anticholinerginius preparatus (pvz., orfenadriną ir triheksifenidilį), selektyvius MAO-B inhibitorius (pvz., selegiliną ir rasagiliną), ir KOMT inhibitorius (pvz., entakaponą)
- Geležies sulfatą (vartojamą gydyti mažakraujystei, kai kraujyje yra per mažai geležies). Levodopa ir karbidopa gali apsunkinti Jūsų organizmui įsisavinti geležį. Todėl kartu nevartokite Numient ir geležies papildų arba multivitaminų papildų, kuriuose yra geležies. Suvartoję vieną jų, palaukite bent 2–3 valandas prieš vartodami kitą
- Fenotiazinus, pvz., chlorpromaziną, promaziną ir prochloroperaziną (vartojamus psichinei ligai gydyti)
- Benzodiazepinus, pvz., alprazolamą, diazepamą ir lorazepamą, vartojamus nerimui gydyti
- Triciklius antidepresantus (TCA, vartojamus depresijai gydyti)
- Papaveriną (vartojamą organizmo kraujotakai gerinti)
- Vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui (hipertenzijai) gydyti.
- Fenitoiną, kuris vartojamas priepuoliams (traukuliams) gydyti.
- Isoniazidą, vartojamą tuberkuliozei gydyti
- Dopamino antagonistus, vartojamus psichikos sutrikimams, pykinimui ir vėmimams gydyti

Numient vartojimas su maistu ir gėrimais

Labai riebus ir kaloringas maistas pavėlina levodopos absorbciją dviem valandomis. Jeigu maitinatės daug baltymų turinčiu maistu (mėsa, kiaušiniais, pienu, sūriu), Numient gali neveikti taip gerai, kaip turėtų. Venkite vartoti kapsules su labai riebiu arba daug baltymų turinčiu maistu.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Numient pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Numient nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos. Tačiau gydytojas gali nuspręsti skirti Jums Numient, jeigu laukiama gydymo nauda viršija galimą riziką negimusiam kūdikiui.

Gydymo Numient metu moterys neturi žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Numient gali sukelti mieguistumą (per didelį apsnūdimą) ir staigaus apsnūdimo epizodus. Todėl turite susilaikyti nuo vairavimo ar užsiėmimo veikla, kurios metu sumažėjęs budrumas galėtų kelti sunkios traumos ar mirties riziką Jums patiems ar aplinkiniams (pvz., mechanizmų valdymu), kol tokie pasikartojantys epizodai ir mieguistumas praeis.

3. Kaip vartoti Numient

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Gydytojas pasakys Jums, kiek tiksliai Numient kapsulių suvartoti kasdien.
- Jeigu niekada anksčiau nesate vartoję levodopos, įprasta pradinė Numient dozė yra po vieną 95 mg kapsulę tris kartus per parą tris dienas. Atsižvelgdamas į tai, kaip reaguojate į gydymą, ketvirtą dieną gydytojas gali padidinti Jūsų dozę.
- Jeigu anksčiau esate vartoję levodopos, gydytojas nustatys tinkamą pradinės dozės režimą atsižvelgdamas į esamą Jūsų levodopos dozę.
- Numient reikia vartoti maždaug kas 6 valandas, ne daugiau kaip 5 kartus per parą.
- Šį vaistą nurykite, užgerdami stikline vandens. Kapsulę **turite** nuryti visą. Kapsulių **nelaužykite, netraiškykite ir nekramtykite.**

- Jeigu Jums sunku nuryti kapsulę, šį vaistą galima vartoti atsargiai atidarius kapsulę ir išbėrus visą jos turinį į nedidelį kiekį (pvz., 2 valgomuosius šaukštus) minkšto maisto, pvz., obuolių tyrės, jogurto ar pudingo. Nešildykite vaisto ir maisto mišinio ir neišberkite kapsulės turinio į karštą maistą. Vaisto ir maisto mišinį nedelsdami nurykite visą ir nekramtydami; jo negalima laikyti norint suvartoti vėliau.
- Kapsules vartokite tolygiais laiko intervalais, kaip nurodė gydytojas.
- Nekeiskite kapsulių vartojimo laiko ir nevartokite kitų vaistų nuo Parkinsono ligos pirma nepasitarę su gydytoju. Numient kapsulių negalima vartoti dažniau kaip kas 4 valandas.
- Numient galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Venkite vartoti kapsules su labai riebiu arba daug baltymų turinčiu maistu, kadangi tai pavėlins vaisto veikimo laiką.
- Jeigu manote, kad Numient poveikis per stiprus ar per silpnas, arba patiriate galimą šalutinį poveikį, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.
- Atsižvelgdamas į tai, kaip reaguojate į gydymą, gydytojas gali padidinti arba sumažinti Jūsų dozę ir pakoreguoti vartojimo dažnumą.

Ką daryti pavartojus per didelę Numient dozę?

Pavartojus per didelę Numient dozę (arba kam nors netyčia nurijus Numient), nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Perdozavę galite jaustis sutrikę ar sujaudinti, o Jūsų širdies ritmas gali būti lėtesnis arba spartesnis nei įprasta.

Pamiršus pavartoti Numient

Suvartokite vaistą kai tik prisimenate, nebent beveik atėjo kitos dozės vartojimo laikas. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Likusias dozes vartokite įprastu laiku.

Nustojus vartoti Numient

Nenustokite vartoti Numient ir nekeiskite savo dozės pirma nepasikalbėję su gydytoju, net jeigu jaučiatės geriau.

Nenustokite vartoti Numient staiga

Tai gali sukelti raumenų sutrikimų, karščiavimą ir psichikos pokyčių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami susisiekite su gydytoju, jeigu gydant Numient Jums pasireiškia kuris nors iš toliau išvardytų simptomų:

- Kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno, kurį gali parodyti kraujas išmatose arba patamsėjusios išmatos.
- Alerginė reakcija, kurios požymiai gali būti dilgėlinė, niežulys, bėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas. Tai gali sukelti kvėpavimo arba rijimo sunkumų.
- Jūsų raumenys labai sustandėja arba staigiai trūkčioja, pasireiškia drebėjimas, atsiranda susijaudinimas, sumišimas, karščiavimas, sutankėja pulsas arba smarkiai svyruoja kraujospūdis. Tai gali būti piktybinio neuroleptinio sindromo (PNS – reta stipri reakcija į vaistus, vartojamus centrinės nervų sistemos sutrikimams gydyti) arba raudomolizės (retas sunkus raumenų sutrikimas) simptomai.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- Svorio sumažėjimas
- Nesamų dalykų matymas arba girdėjimas, depresija, nerimas, mieguistumas (smarkus apsnūdimas), sunkumas užmigti ir (arba) miegoti, nenormalūs sapnai, sumišimas, atminties ir mąstymo gebėjimų pablogėjimas
- Sukamieji ir pasikartojantys judesiai arba nenormali poza dėl nevalingo raumenų susitraukimo (distonija), nenormalūs nevalingi judesiai (diskinezija), simptomų slopinimo pradžios ir pabaigos reiškiniai („on“ ir „off“ fenomenas, t.y., laikas, kurį vartojami vaistai veikia, o po to nustoja veikti ir kontroliuoti Jūsų simptomus), Parkinsono ligos pablogėjimas, nenormali eisena, galvos sukimasis, per didelis mieguistumas, badymo ar dilgčiojimo jausmas rankose ir (arba) kojose, drebėjimas (tremoras), galvos skausmas
- Neritmiška širdies veikla
- Padidėjęs kraujospūdis, nenormaliai sumažėjęs kraujospūdis atsistojus
- Dusulys
- Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, burnos sausumas, vėmimas
- Karščio atplūdis, per didelis prakaitavimas, bėrimas
- Raumenų spazmai
- Griuvimai
- Rankų ir (arba) kojų tinimas
- Krūtinės skausmas ne dėl širdies ligos
- Jėgų netekimas, nuovargis

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių

- Melanoma (odos vėžio tipas)
- Mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis)
- Apetito sumažėjimas, svorio padidėjimas
- Psichozės epizodas, susijaudinimas
- Impulsų kontrolės sutrikimai (žr. toliau)
- Staigus apsnūdimo epizodai, nemalonių kojų sindromas (nemalonus pojūtis kojose ir poreikis jas judinti), sunkumas prasižioti, traukuliai
- Dvejinimasis akyse, vyzdžių išsiplėtimas, neryškus matymas
- Tvinkčiojantis širdies ritmas
- Alpimas, kraujo krešulys ar kraujagyslių uždegimas
- Kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno, pepsinė opaligė, sunkumas ryti, nevirškinimas, neįprastas skonis burnoje, liežuvio deginimas, dujų kaupimasis žarnyne
- Alerginė reakcija – dilgėlinė, niežulys, bėrimas, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, kvėpavimo ar rijimo sunkumas
- Negalėjimas šlapintis
- Bendras negalavimo pojūtis
- Padidėjęs cukraus, šlapimo rūgšties ir (arba) kepenų fermentų kiekis kraujyje
- Nenormalūs inkstų veiklos tyrimų rezultatai ir (arba) kraujas šlapime

Galite patirti ir toliau nurodytą šalutinį poveikį:

- Negalėjimas atsispirti postūmiui imtis veiksmų, kurie gali būti žalingi, pvz.:
 - Didelis potraukis per daug lošti, nepaisant rimtų pasekmių sau ir šeimai
 - Pasikeitęs arba padidėjęs seksualinis susidomėjimas ir elgsena, kurie kelia rūpesčių Jums patiems ar kitiems, pvz., padidėjęs lytinis potraukis
 - Nektontroliuojamas besaikis pirkimas ar išlaidavimas
 - Persivalgymas (didelio kiekio maisto suvartojimas per trumpą laiką) arba kompulsinis valgymas (didesnio nei įprasta ir būtina alkiui numalšinti maisto kiekio vartojimas)

Pasakykite gydytojui, jeigu patiriate kurią nors minėtą elgseną; jis apsvarstys simptomų suvaldymo ar nuslopinimo būdus.

Pastebėtas ir šis šalutinis poveikis, tačiau jo pasireiškimo tikimybė nežinoma:

- Sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis (baltųjų kraujo ląstelių, trombocitų)
- Piktnaudžiavimas tam tikrais vaistais nuo Parkinsono ligos
- Bandymas nusižudyti, orientacijos netekimas, padidėjęs lytinis potraukis
- Smarkūs ilgalaikiai nenormalūs akių judesiai, Hornerio sindromas (akies voko nukritimas, susiurėjęs vyzdis ir sumažėjęs prakaitavimas vienoje veido pusėje), akies voko trūkčiojimas
- Nenormalus kvėpavimas
- Padidėjęs seilėtekis arba tamsios seilės, griežimas dantimis, žagsulys
- Plaukų slinkimas, bėrimas (įskaitant stiprų bėrimą, vadinamą hemoraginiu vaskulitu arba *Henoch-Schönlein* purpura), tamsios spalvos prakaitas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Numient

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Atidarius buteliuką suvartoti per 90 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Numient sudėtis

- Numient veikliosios medžiagos yra levodopa ir karbidopa
 - Kiekvienoje 95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 95 mg levodopos ir 23,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)
 - Kiekvienoje 145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 145 mg levodopos ir 36,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)
 - Kiekvienoje 195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 195 mg levodopos ir 48,75 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)
 - Kiekvienoje 245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietojoje kapsulėje yra 245 mg levodopos ir 61,25 mg karbidopos (monohidrato pavidalu)
- Kitos sudedamosios dalys yra mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, vyno rūgštis, etilceliuliozė, hipromeliozė, karboksietilkrakmolo natrio druska, natrio laurilsulfatas, povidonas, talkas, metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:1 kopolimeras, metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:2 kopolimeras, trietilcitratas, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas
- Kietosios kapsulės korpuso sudedamosios medžiagos: indigo karmino (E 132) lakas, geltonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171) ir želatina.
- Rašalo sudedamosios dalys yra mėlynasis rašalas SB-6018, želakas (E904), propilenglikolis ir indigo karmino (E132) lakas

Numient išvaizda ir kiekis pakuotėje

Numient modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

95 mg/23,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

18 mm × 6 mm dydžio baltos spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „95“.

145 mg/36,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

19 mm × 7 mm dydžio žydros spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „145“.

195 mg/48,75 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

24 mm × 8 mm dydžio geltonos spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „195“.

245 mg/61,25 mg modifikuoto atpalaidavimo kietosios kapsulės

23 mm × 9 mm dydžio mėlynos spalvos korpusas ir mėlynas dangtelis, ant kurių mėlynu rašalu atspausdinta „IPX066“ ir „245“.

Numient kapsulės tiekiamos plastikiniuose buteliukuose su džiovikliu ir plastikiniu dangteliu. Buteliukuose yra 25, 100 arba 240 kietųjų kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas