

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Numient 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra kapsula satur 95 mg levodopas (*Levodopa*) un 23,75 mg karbidopas (*Carbidopa*) (monohidrāta veidā)

145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra kapsula satur 145 mg levodopas (*Levodopa*) un 36,25 mg karbidopas (*Carbidopa*) (monohidrāta veidā)

195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra kapsula satur 195 mg levodopas (*Levodopa*) un 48,75 mg karbidopas (*Carbidopa*) (monohidrāta veidā)

245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Katra kapsula satur 245 mg levodopas (*Levodopa*) un 61,25 mg karbidopas (*Carbidopa*) (monohidrāta veidā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības cietā kapsula

95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietā kapsula

Balts korpus un zils vāciņš, 19 × 6 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „95”.

145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietā kapsula

Gaiši zils korpus un zils vāciņš, 19 × 7 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „145”.

195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietā kapsula

Dzeltens korpus un zils vāciņš, 24 × 8 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „195”.

245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietā kapsula

Zils korpus un zils vāciņš, 23 × 9 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „245”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskai lietošanai Parkinsona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Numient devu ieteicams lietot perorāli ik pēc aptuveni 6 stundām. Šo zāļu devu nav ieteicams lietot biežāk kā 5 reizes dienā.

Var lietot viena stipruma kapsulas atsevišķi vai vienlaicīgi ar cita stipruma kapsulām, ja nepieciešams. Šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar citām levodopu saturošām zālēm nav pētīta.

Ārstēšanas sākumā jāievēro ieteicamās devas, un tās jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai.

Sākuma deva un titrēšana pacientiem, kas nav saņēmuši levodopu

Sākuma deva pirmajās trīs dienās ir viena kapsula, kas satur 95 mg levodopas un 23,75 mg karbidopas, trīs reizes dienā (TID); dienas devu var palielināt līdz vienai ilgstošās darbības cietajai kapsulai, kas satur 145 mg levodopas un 36,25 mg karbidopas, trīs reizes dienā no 4. ārstēšanas dienas.

Turpmākais devas palielinājums jāveic individuāli atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai. Dienas deva jānosaka, rūpīgi veicot titrēšanu. Pacienti jāuztur mazākā nepieciešamā devā, ar kuru tiek panākta simptomu kontrole un samazinātas blakusparādības, piemēram, diskīnēzija un nelabums.

Ir ierobežota pieredze, lietojot kopējo dienas devu, kas pārsniedz 170 mg levodopas, pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši levodopu.

Citu levodopas/dopas dekarboksilāzes (DDC) inhibitora (karbidopa vai benserazīda) tūlītējas darbības zāļu nomaiņa pacientiem uz Numient

Numient farmakokinētisko īpašību dēļ Numient devas un devas lietošanas biežums nav tieši nomaināms uz citām levodopa/DDC inhibitora tūlītējas darbības zālēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kad pacientiem sākotnēji nomaina tūlītējas darbības levodopas/DDC inhibitora zāles uz Numient, sākumā dozēšanai ieteicams izmantot 1. tabulā sniegtās devu pārrēķināšanas vadlīnijas.

1. tabula. Vadlīnijas sākotnējā tūlītējas darbības (IR) levodopas/DDC inhibitora zāļu nomaiņai uz Numient pacientiem ar Parkinsona slimību.

Kopējā levodopas dienas deva tūlītējas darbības levodopas/DDC inhibitora zālēs (mg)	Sākotnējā kopējā Numient dienas deva (levodopa, mg)	Ieteicamā sākotnējā Numient deva
No 400 līdz 549	855	95 mg/23,75 mg 3 cietās kapsulas, TID
No 550 līdz 749	1 140	95 mg/23,75 mg 4 cietās kapsulas, TID
No 750 līdz 949	1 305	145 mg/36,25 mg 3 cietās kapsulas, TID
No 950 līdz 1 249	1 755	195 mg/48,75 mg 3 cietās kapsulas, TID
≥1 250	2 340	195 mg/48,75 mg 4 cietās kapsulas, TID vai
	2 205	245 mg/61,25 mg 3 cietās kapsulas, TID

Kad pacientiem sākotnēji nomaina tūlītējas darbības levodopas/DDC inhibitora zāles un katehol-O-metil transferāzes (KOMT) inhibitorus (piemēram, entakapons) uz Numient, sākumā dozēšanai ieteicams izmantot 2. tabulā sniegtās devu pārrēķināšanas vadlīnijas.

2. tabula. Vadlīnijas sākotnējai tūlītējas darbības levodopas/DDC inhibitora zāļu un katehol-O-metil transferāzes (KOMT) inhibitoru (piemēram, entakapons) nomaiņai uz Numient pacientiem ar Parkinsona slimību.

Kopējā levodopas dienas deva (mg) levodopas/DDC inhibitora/entakapona zālēs	Sākotnējā kopējā Numient dienas deva (levodopa, mg)	Ieteicamā sākotnējā Numient deva
No 400 līdz 549	1 140	4 cietās kapsulas 95 mg/23,75 mg TID
No 550 līdz 749	1 470	2 cietās kapsulas 245 mg/61,25 mg TID
No 750 līdz 949	1 755	3 cietās kapsulas 195 mg/48,75 mg TID
No 950 līdz 1 249	2 205	3 cietās kapsulas 245 mg/61,25 mg TID
≥1 250	2 940	4 cietās kapsulas 245 mg/61,25 mg TID

Pacientiem nomainot levodopas/DDC inhibitora zāles uz Numient, deva jākorrigē, lai uzturētu pietiekamu simptomu kontroli. Ja netiek novērota pietiekama simptomu kontrole, devas lietošanas biežumu var mainīt no trīs reizēm dienā līdz ne vairāk kā piecām reizēm dienā. Pētījumos pacientiem ar progresējošu Parkinsona slimību ir iegūti ierobežoti dati par ādu levodopas devu lietošanu, kas pārsniedz 2 450 mg, un karbidopas devu lietošanu, kas pārsniedz 612,5 mg, Numient sastāvā.

Kopējā levodopas dienas deva, to lietojot Numient sastāvā, ir aptuveni divkārsa, salīdzinot ar kopējo levodopas dienas devu, kas saņemta ar tūlītējas darbības tabletēm, bet kopējā levodopas dienas deva, to lietojot Numient sastāvā, ir aptuveni trīs reizes lielāka par levodopas kopējo dienas devu, to lietojot ar levodopas/DDC inhibitora/entakapona zāļu kombināciju.

Zāļu nomaiņa uz Numient pacientiem, kas lieto citas īpašas ilgstošās darbības levodopas/DDC inhibitora zāles

Ir pieejama ierobežota informācija par zāļu nomaiņu uz Numient pacientiem, kas pašlaik tiek ārstēti ar citām levodopas/DDC inhibitora ilgstošās darbības zālēm. Sākotnējā kopējā Numient dienas deva, kas iepriekš aprakstīta 1. tabulā, var būt jāsamazina par aptuveni 30 % pacientiem, kas citas levodopas/DDC inhibitora ilgstošās darbības zāles nomaina uz Numient.

Uzturošā terapija

Tā kā Parkinsona slimība ir progresējoša, ieteicams periodiski veikt klīnisko novērtējumu. Terapijai jābūt individuālai un pielāgotai katram pacientam atbilstoši nepieciešamajam terapeitiski panākamajam rezultātam.

Citu zāļu pievienošana Parkinsona slimības ārstēšanai

Lai ārstētu Parkinsona slimību, levodopas/DDC inhibitora ilgstošās darbības zāles var lietot kopā ar citām zālēm. Tomēr var būt nepieciešama devu koriģēšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Terapijas pārtraukšana

Sporādiski gadījumi ar simptomu kompleksu, kas atgādina ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (LNŠ), tiek saistīti ar devu samazināšanu un levodopu/karbidopu saturošu zāļu lietošanas pārtraukšanu.

Ja nepieciešama pēkšņa ilgstošas darbības levodopas/karbidopas zāļu kapsulu lietošanas samazināšana vai pārtraukšana, pacienti rūpīgi jānovēro, jo īpaši, ja viņi saņem antipsihotiskus līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nepieciešama vispārējā anestēzija, ilgstošas darbības levodopas/karbidopas zāļu kapsulas var turpināt lietot tik ilgi, kamēr pacientam atļauts lietot perorālas zāles. Ja terapija tiek īslaicīgi pārtraukta, parastā deva jālieto, tiklīdz pacients var iedzert perorālas zāles.

Vecāki cilvēki

Vecākiem pacientiem nav nepieciešama ilgstošas darbības levodopas/karbidopas zāļu devas koriģēšana.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības ietekme uz levodopas/karbidopas klīrensu ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu). Numient nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Šīs zāles ieteicams lietot piesardzīgi pacientiem ar smagu nieru slimību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Numient nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Šīs zāles ieteicams lietot piesardzīgi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Numient drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Numient jālieto kopā ar glāzi ūdens, un to var lietot gan kopā ar ēdienu, gan bez tā. Maltīte ar lielu tauku un kaloriju daudzumu aizkavē levodopas uzsūkšanos par divām stundām. Turklāt maltītes ar lielu olbaltumvielu daudzumu var pasliktināt klīnisko atbildes reakciju, samazinot levodopas uzsūkšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc Numient nedrīkst lietot kopā ar maltīti ar lielu olbaltumvielu daudzumu. Ilgstošas darbības cietā kapsula jānorij vesela, to nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt, lai saglabātu levodopas/karbidopas zāļu ilgstošas darbības efektu. Pacientiem, kuriem ir grūti norīt kapsulu, šīs zāles var lietot, uzmanīgi atverot kapsulu un izberot visu saturu nelielā (piem., 2 ēdamkaroti) mīksta pārtikas daudzumā, piemēram, ābolu biezenī, jogurtā vai pudiņā. Zāļu un ēdiena maisījums uzreiz pilnībā jānorij, to nekošļājot, un to nedrīkst arī uzglabāt lietošanai vēlāk. Nevar izslēgt, ka sildīšana var izmainīt zāļu īpašības. Tādēļ zāles nedrīkst sildīt vai pievienot karstai pārtikai.

Ja lieto dzelzs sulfātu saturošus līdzekļus, tie ir jālieto atsevišķi no levodopas/karbidopas, ievērojot pēc iespējas ilgāku laika intervālu starp to lietošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Šaura leņķa glaukoma.
- Feohromocitoma.

- Vienlaicīga lietošana ar neselektīviem monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitoriem. Šo inhibitoru lietošana jāpārtrauc vismaz divas nedēļas pirms terapijas uzsākšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS) un/vai netraumatiska rabdomiolīze anamnēzē.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz CNS un psihiskās darbības traucējumi

Miegainība un pēkšņas iemigšanas epizodes

Levodopas lietošana tiek saistīta ar miegainību un pēkšņām iemigšanas epizodēm (skatīt 4.7. apakšpunktu). Ļoti reti ir ziņots par pēkšņām iemigšanas epizodēm, veicot ikdienas darbības, dažkārt neapzināti vai bez brīdinošām pazīmēm. Pacienti par to ir jāinformē, kā arī jāiesaka viņiem ievērot piesardzību, ja ārstēšanās laikā vada transportlīdzekļus vai apkalpo mehānismus (skatīt 4.7. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ir miegaini un/vai kuriem ir pēkšņas miegainības epizodes, jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas. Turklāt var tikt apsvērta arī devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS)

Sporādiski gadījumi ar simptomu kompleksu, kas atgādina ļaundabīgo neiroleptisko sindromu, tiek saistīti ar devu samazināšanu un levodopu/karbidopu saturošu zāļu lietošanas pārtraukšanu. ĻNS ir sindroms, kas apdraud dzīvību un kam raksturīgs drudzis vai hipertermija, un tas var būt saistīts ar rabdomiolīzi. Ir ziņots par tādām neiroloģiskām atradēm, kas ietver muskuļu stīvumu, patvaļīgas kustības, izmainītu apziņas stāvokli, psihiskā stāvokļa izmaiņas, citus traucējumus, piemēram, veģetatīvo disfunkciju, tahikardiju, tahipnoju, svīšanu, hipertensiju vai hipotensiju; laboratorisko rezultātu izmaiņas, piemēram, kreatīnifosfokināzes līmeņa palielināšanos, leukocitozi, mioglobīnūriju un paaugstinātu mioglobīna līmeni serumā. Līdz ar to pacienti rūpīgi jāuzrauga, ja levodopas/karbidopas deva tiek pēkšņi samazināta vai tiek pārtraukta to lietošana, jo īpaši, ja pacients lieto antipsihotiskus līdzekļus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Garīgās veselības traucējumi

Ārstēšanas laikā ar levodopu, kā arī pēc ārstēšanas uzsākšanas vai devas palielināšanas pacientiem var būt izmainīts vai pasliktināts psihiskais stāvoklis, kā arī var rasties uzvedības traucējumi, kas var būt smagi, ietverot psihozēm līdzīgu un pašnāvniecisku uzvedību. Šāda neparasta domāšana un uzvedība var ietvert arī vienu vai vairākas pazādas izpausmes, tostarp nemieru, depresiju, paranoīdas idejas, murgus, halucinācijas, apjukumu, psihozēm līdzīgu uzvedību, dezorientāciju, agresīvu uzvedību, uzbudinājumu un delīriju.

Pacienti ar smagām psihozēm vai psihiskiem traucējumiem anamnēzē piesardzīgi jāārstē ar levodopu/karbidopu, jo pastāv psihožu saasināšanās risks. Turklāt atsevišķas zāles, kas tiek lietotas psihožu ārstēšanai, var saasināt Parkinsona slimības simptomus un var samazināt levodopas/karbidopas efektivitāti. Antipsihotisku līdzekļu vienlaicīgas lietošanas gadījumā rūpīgi jāuzrauga, vai nepasliktinās Parkinsona slimības motorie simptomi, jo īpaši, ja tiek lietoti D2 receptoru antagonisti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Impulsu kontroles traucējumi

Regulāri jānovēro, vai pacientiem nerodas impulsu kontroles traucējumi. Pacienti un aprūpētāji jābrīdina, ka impulsu kontroles traucējumu uzvedības simptomi ietver patoloģisku tieksmi uz azartspēlēm, pastiprinātu dzimumtieksmi, hiperseksualitāti, nepārvaramu naudas izdošanas vai iepirkšanās tieksmi, ēšanas mēģinājumus un kompulsīvu ēšanu, kā arī pacientiem, kuri ārstēti ar dopamīna antagonistiem un/vai citām dopamīnerģiskām zālēm, kas satur levodopu, var rasties dopamīna regulācijas traucējumu sindroms. Ja attīstās šādi simptomi, ārstēšanu ir ieteicams pārskatīt.

Diskinēzijas

Zāles, kas satur levodopu, izraisa diskīnēzijas, un tā rezultātā var būt jākorrigē ārstēšana. Karbidopa ļauj lielākam levodopas daudzumam sasniegt smadzenes, kā arī izveidot vairāk dopamīna, kas

palielina noteiktu CNS blakusparādību, tostarp diskinēzijas, risku. Ieteicams uzraudzīt, vai pacientiem neparādās vai neattīstās diskinēzija, kā arī attiecīgi koriģēt levodopas/karbidopas devas.

Ortostatiska hipotensija

Levodopa/karbidopa var izraisīt ortostatisku hipotensiju. Levodopa/karbidopa jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas var izraisīt ortostatisko hipotensiju, piemēram, antihipertensīvās zāles.

Glaukoma

Pacienti, kuriem ir hroniska atvērta kaktaglaukoma, var tikt piesardzīgi ārstēti ar levodopu/karbidopu, nodrošinot labu intraokulārā spiediena kontroli un rūpīgu pacienta intraokulārā spiediena izmaiņu uzraudzību terapijas laikā.

Melanoma

Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka pacientiem ar Parkinsona slimību ir lielāks melanomas attīstības risks (no 2 līdz aptuveni 6 reizēm lielāks) nekā vispārējai populācijai. Nav skaidrs, vai novēroto risku palielina Parkinsona slimība vai citi faktori, piemēram, Parkinsona slimības ārstēšanai lietotās zāles.

Iepriekš norādīto iemeslu dēļ pacienti un zāles izrakstījušie ārsti tiek aicināti regulāri un bieži novērot, vai neveidojas melanoma, ja tiek lietota levodopa/karbidopa, jo īpaši pacientiem ar aizdomīgiem, nediagnosticētiem ādas bojājumiem vai melanomu anamnēzē. Ieteicamas periodiskas atbilstoši kvalificētu personu (piemēram, dermatologu) veiktas ādas pārbaudes.

Laboratoriskās analīzes

Ilgstošas levodopas/karbidopas terapijas gadījumā novērots samazināts hemoglobīna un hematokrīta līmenis. Ilgstošas terapijas gadījumā ieteicams periodiski novērtēt aknu, hemopoētiskās, sirds-asinsvadu un nieru sistēmas funkcijas.

Levodopas/karbidopas preparāti var izraisīt viltus pozitīvu ketonvielu testa rezultātu, ja ketonūrijas noteikšanai tiek izmantota testa strēmele. Šī reakcija nemainās, urīna paraugu vārot. Viltus negatīvus rezultātus var iegūt, glikozūrijas noteikšanai izmantojot glikozes oksidāzes metodes.

Īpašas populācijas grupas

Levodopa/karbidopa jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir išēmiskā sirds slimība, smaga sirds-asinsvadu vai plaušu slimība, bronhiālā astma, nieru, aknu vai endokrīnās slimības vai ir bijusi kuņģa čūlas slimība (jo pastāv augšējā kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks), kā arī krampji anamnēzē.

Jāievēro piesardzība, lietojot levodopu/karbidopu tiem pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē, kuriem ir reziduāla priekškambaru, mezglu vai kambaru aritmija. Sākotnējās devas koriģēšanas laikā šādiem pacientiem īpaši rūpīgi jāuzrauga sirdsdarbība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Monoamīna oksidāzes inhibitori

Neselektīvu monoamīna oksidāzes inhibitoru lietošana jāpārtrauc vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ilgstošas darbības levodopas/karbidopas zāļu kapsulām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Numient var lietot vienlaicīgi ar tāda MAO inhibitora ieteicamo devu, kas ir selektīvs MAO inhibitora B tipam, piemēram, selegilīnu un rasagilīnu. Pastāv pierādīta levodopas zāļu mijiedarbība ar B tipa MAO inhibitoriem, kas veicina levodopas ietekmi. Šāda kombinācija var būt saistīta arī ar smagu ortostatisku hipotensiju.

Ja tiek pievienots selektīvs B tipa MAO inhibitors, levodopas deva var būt jāsamazina. Pacienti jāuztur mazākā nepieciešamā devā, ar kuru tiek panākta simptomu kontrole un samazinātas blakusparādības.

Dopamīna D2 receptoru antagonisti, benzodiazepīni un izoniazīds:

Dopamīna D2 receptoru antagonisti (piemēram, fenotiazīni, butirofenoni, risperidons), benzodiazepīni un izoniazīds var samazināt levodopas terapeitisko iedarbību. Rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem, kuri lieto šīs zāles vienlaicīgi ar levodopu/karbidopu, nezūd terapeitiskā atbildes reakcija.

Tricikliskie antidepresanti

Reti tiek ziņots par blakusparādībām, tostarp hipertensiju un diskinēziju, kas radušās, vienlaicīgi lietojot tricikliskos antidepresantus un levodopu/karbidopu.

Antihipertensīvi līdzekļi

Ir ziņots par simptomātisku ar pozu saistītu hipotensiju pacientiem, kuri saņem noteikta veida antihipertensīvos līdzekļus un kuriem terapija tiek papildināta ar levodopas un dekarboksilāzes inhibitora kombināciju. Ārstēšanas titrēšanas fāzes laikā ar šīm ilgstošās darbības levodopas/karbidopas zālēm var būt nepieciešama antihipertensīvo zāļu devas koreģēšana.

Antiholīnērgiķi

Antiholīnērgiskās zāles var iedarboties sinerģiski ar levodopu, lai samazinātu trīci. Tomēr vienlaicīga lietošana var izraisīt patvaļīgu motoru traucējumu pasliktināšanos. Antiholīnērgiskās zāles var pasliktināt levodopas efektivitāti novēlotas absorbcijas dēļ. Var būt nepieciešama levodopas devas koreģēšana.

Fenitoīns un papaverīns

Reti tiek ziņots, ka levodopas labvēlīgo ietekmi Parkinsona slimības ārstēšanā pretējā virzienā vērs fenitoīns un papaverīns. Rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem, kuri lieto šīs zāles ar levodopu/karbidopu, nezūd terapeitiskā atbildes reakcija.

KOMT inhibitori

Vienlaicīgas šīs ilgstošās darbības levodopas/karbidopas līdzekļu kapsulu un KOMT inhibitoru, piemēram, entakapona, lietošanas efektivitātes pētījumi nav veikti. Ir konstatēts, ka entakapona pievienošana levodopai/karbidopai palielina levodopas biopieejamību par 30 %. Ilgstošās darbības levodopas/karbidopas zāļu kapsulu deva var būt jāsamazina, tās lietojot vienlaicīgi ar KOMT inhibitoriem.

Dzelzs sāļi

Ja vienlaicīgi lieto levodopu/karbidopu un dzelzs sāļus vai multivitamīnus, kas satur dzelzs sāļus, tas jā dara piesardzīgi. Dzelzs sāļi var veidot helātus ar levodopu un karbidopu. Ja lieto dzelzs sulfātus saturošus līdzekļus un levodopu/karbidopu, tie ir jālieto atsevišķi, ievērojot pēc iespējas ilgāku laika intervālu starp to lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar alkoholu

In vivo vienlaicīgi lietojot Numient un līdz 40 % tilpuma vienībām stipru alkoholu, netika izraisīts levodopas vai karbidopas devas nomākums.

Mijiedarbība ar pārtiku

Veseliem pieaugušajiem Numient perorāla lietošana pēc maltītes, kas bagāta ar taukiem un kalorijām, samazināja levodopas $C_{\max}$ par 21 %, bet kopējais levodopas uzsūkšanās apjoms (AUC_{inf}) bija līdzīgs (13 % pieaugums) tukšā dūšā novērotajam (skatīt 5.2. apakšpunktu). Levodopas uzņemšana kopā ar maltīti ar lielu tauku un kaloriju daudzumu aizkavē tās uzsūkšanos par divām stundām.

Pēc ilgstošas darbības cieto kapsulu satura lietošanas, to uzkaisot uz neliela daudzuma (piem., 2 ēdamkarošu) mīksta ēdiena, piemēram, ābolu biezeņa, jogurta vai pudiņa, levodopas uzsūkšanās ātrums un apjoms bija līdzīgs tukšā dūšā novērotajam.

Levodopa konkurē ar noteiktām aminoskābēm transportēšanas jomā, tāpēc maltītes ar lielu olbaltumvielu saturu var pasliktināt levodopas absorbciju.

Levodopas un karbidopas ietekme uz citu zāļu metabolismu

Levodopas un karbidopas inhibējoša vai inducējoša ietekme nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par levodopas/karbidopas lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Numient lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus, ja vien ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Karbidopa izdalās žurku pienā, bet nav zināms, vai karbidopa vai tās metabolīti izdalās cilvēku pienā. Pētījumā ar vienu ar krūti barojošu māti, kurai bija Parkinsona slimība, tika ziņots par levodopas izdalīšanos cilvēka pienā. Nav pietiekami daudz informācijas par levodopas/karbidopas vai to metabolītu ietekmi uz jaundzimušajiem zīdaiņiem. Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanās ar Numient laikā.

Fertilitāte

Nav datu par levodopas vai karbidopas ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Levodopas ietekme uz fertilitāti tika novērtēta pētījumos ar pelēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levodopa var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot šīs ilgstošas darbības levodopas/karbidopas zāļu kapsulas, ir ziņots par tādām atsevišķām blakusparādībām kā miegainību un reiboni, kas var ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Tie pacienti, kas tiek ārstēti ar šīm ilgstošas darbības levodopas/karbidopas zāļu kapsulām un kuriem ir miegainība un/vai pēkšņas iemigšanas epizodes, jāinformē, ka viņiem jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas vai iesaistīšanās darbībās, kurās uzmanības samazināšanās var izraisīt viņiem vai citām personām smagu ievainojumu vai nāves risku (piemēram, mehānismu apkalpošana), līdz šādas atkārtotas epizodes un miegainība ir pārgājusi (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības, lietojot Numient, bija: nelabums, kas tika novērots aptuveni 12 % no visiem pacientiem; reibonis; galvassāpes un diskinēzija, kas tika novērotas aptuveni 8 % no visiem pacientiem; un bezmiegs, kas tika novērots aptuveni 6 % no visiem pacientiem. Klīniskajos pētījumos ar Numient tika ziņots par smagiem kuņģa-zarnu trakta asiņošanas (retāk) un alerģiskas tūskas (retāk) gadījumiem. Lietojot levodopas/karbidopas zāles, var izveidoties simptomu komplekss, kas līdzinās ļaundabīgajai neiroleptiskajai tūskai un rabdomiolīzei, tomēr šādi gadījumi netika konstatēti Numient klīnisko pētījumu laikā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk ir uzskaitītas blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmas klasifikācijai (OSK) un biežumam (3. tabula). Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības ir attēlotas to smaguma pakāpes samazināšanās secībā.

Zāles vairs nav reģistrētas

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

	Numient klīniskajā izstrādē novērotās blakusparādības			
Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi ^{a)}
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Anēmija	Agranulocitoze, trombocitopēnija, leukopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas samazināšanās	Samazināta apetīte, ķermeņa masas palielināšanās	
Psihiskie traucējumi		Kognitīvie traucējumi, apjukums, halucinācijas, depresija (skatīt 4.5. apakšpunktu), trauksme, neparasti sapņi, bezmiegs	Psihozes epizode, impulsu kontroles traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu), uzbudinājums	Pašnāvības mēģinājums (skatīt 4.4. apakšpunktu), dezorientācija, dopamīnerģisks regulācijas traucējumu sindroms, eiforija, pastiprināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi		Distonija, fenomens saistībā ar laiku, kad simptomi tiek kontrolēti, un laiku, kad tie netiek kontrolēti, diskīnēzija, miegainība, gaitas traucējumi, reibonis, Parkinsona slimības pasliktināšanās, parestēzija, galvassāpes, trīce	Krampji, pēkšņa iemigšana (skatīt 4.4. apakšpunktu), trizmi, nemierīgo kāju sindroms	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu), ataksija
Acu bojājumi			Neskaidra redze, redzes dubultošanās, midriāze	Okulogēniskā krīze, latentā Hornera sindroma aktivizēšanās, blefārospazmas
Sirds funkcijas traucējumi		Sirds ritma traucējumi ^{b)} (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Ortostatiska hipotensija (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu), hipertensija	Sinkope, tromboflebīts	

		(skatīt 4.5. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa		Patoloģiska elpošana, aizsmakums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Sāpes vēderā, aizcietējums, caureja, sausa mute, vemšana	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, kuņģa čūlas slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu), disfāģija, dispepsija, izmainīta garšas sajūta, sāpes mēlē, meteorisms	Tumšas siekalas, zobu griešana, žagas, siekalošanās
Ādas un zemādas audu bojājumi		Karstuma viļņi, pastiprināta svīšana, izsitumi (skatīt 4.3. apakšpunktu)	Alerģiska tūska, nieze (skatīt 4.3. apakšpunktu)	Henoha-Šēnleina purpura, nātrene (skatīt 4.3. apakšpunktu), matu izkrišana, eksantēma, tumši sviedri
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna aizture	Tumšs urīns, urīna nesaturēšana
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības				Priapisms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Ģībonis, perifēra tūska, ar sirdi nesaistītas sāpes krūtīs, astēnija, nogurums	Nespēks	
Izmeklējumi			Paaugstināta ASAT, ALAT, LDH, bilirubīna, asins cukura, kreatīna, urīnskābes koncentrācija; pazeminātas hemoglobīna un hematokrīta rādītāju vērtības; asinis urīnā	Palielināta urīnvielas slāpekļa, sārmainās fosfatāzes koncentrācija; pozitīvs Kumbsa tests; leukocīti un baktērijas urīnā

a) Blakusparādības nav novērotas Numient klīniskajā izstrādē, bet par tām ir ziņots, lietojot citas levodopas/karbidopas zāles.

b) Kombinēts jēdziens, kas ietver priekškambaru fibrilāciju, priekškambaru plandīšanos, atrioventrikulāro blokādi, Hisa kūlīša blokādi, sinusa mezgla vājuma sindromu, bradikardiju un tahikardiju

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pēkšņa iemigšana

Numient tiek saistīts ar miegainību un ļoti retos gadījumos tiek saistīts ar pārmērīgu miegainību dienas laikā un pēkšņas iemigšanas epizodēm.

Impulsu kontroles traucējumi

Pacientiem, kas tiek ārstēti ar dopamīna agonistiem un/vai citiem dopamīnerģiskiem līdzekļiem, kas satur levodopu, var būt patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, pastiprināta dzimumtieksme, hiperseksualitāte, nepārvarama naudas izdošanas vai iepirkšanās tieksme, ēšanas mānija un kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratorisko analīžu rādītāji

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par kļūdaini diagnosticētu feohromocitomu pacientiem, kuri saņem levodopas/karbidopas terapiju. Jāievēro piesardzība, interpretējot kateholamīna un tā metabolītu koncentrācijas līmeni plazmā un urīnā pacientiem, kas saņem levodopas vai levodopas/karbidopas terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [Vērtējumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Levodopas/DDC inhibitora pārdozēšanas akūti simptomi ir sagaidāmi pēc pārmērīgas dopamīnerģiskas stimulācijas. Dažu gramu devas rezultātā var rasties CNS traucējumi ar aizvien lielāku kardiovaskulāro traucējumu (piemēram, hipotensijas, sinusu tahikardijas) iespējamību, kā arī smagākām psihiskām problēmām, lietojot lielākas devas. Levodopa pārdozēšana var izraisīt sistēmiskas komplikācijas, kas ir sekundāras pārmērīgai dopamīnerģiskai stimulācijai.

Ārstēšana

Levodopas/DDC preparātu akūtas pārdozēšanas ārstēšana ir tāda pati kā levodopas akūtas pārdozēšanas ārstēšana. Piridoksīns nav efektīvs, lai novērstu šo kombinēto zāļu izraisīto darbību. Jāveic elektrokardiogrāfiska uzraudzība, un rūpīgi jānovēro, vai pacientam neattīstās aritmijas; ja nepieciešams, veiciet atbilstošu antiaritmijas terapiju. Turpmākajai ārstēšanai jābūt atbilstošai klīniskajām indikācijām vai valsts toksikoloģijas centra ieteikumiem, ja tie pieejami.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretparkinsonisma līdzekļi, dopamīnerģiski līdzekļi, ATĶ kods: N04BA02

Darbības mehānisms

Levodopa ir dopamīna prekursors un tiek nodrošināts kā dopamīnu aizvietojoša terapija pie Parkinsona slimības.

Karbidopa ir perifēras aromātiskās aminoskābes dekarboksilāzes inhibitors. Tā aizsargā no levodopas metabolisma, to pārveidojot par dopamīnu perifērā cirkulācijā, un nodrošina lielākas devas proporcijas iekļūšanu smadzenēs, kur dopamīns īsteno savu terapeitisko ietekmi. Levodopu izmantojot kopā ar karbidopu, var lietot mazāku levodopas devu, samazinot perifēro blakusparādību gadījumus un to smaguma pakāpi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Lietojot levodopu perorāli, tā tiek strauji dekarboksilēta līdz dopamīnam audos, kas atrodas ārpus smadzenēm, tāpēc tikai neliela devas daļa tiek neizmainītā veidā transportēta uz centrālo nervu sistēmu. Tāpēc, lai panāktu pietiekamu terapeitisko efektu, ir nepieciešamas lielas levodopas devas, un bieži vien tās pavada nelabums un citas blakusparādības, no kurām dažas ir attiecināmas uz dopamīnu, kas izveidots audos ārpus smadzenēm.

Karbidopa inhibē perifēru levodopas dekarboksilēšanu. Tā nešķērso asins-smadzeņu barjeru un neietekmē levodopas metabolismu centrālajā nervu sistēmā. Tā kā dekarboksilāzes inhibējošā iedarbība ir ierobežota tikai audos ārpus smadzenēm, karbidopas lietošana kopā ar levodopu palielina levodopas daudzumu, kas ir pieejams, lai to nogādātu smadzenēs. Pievienojot karbidopu levodopai, tiek samazināta perifērā ietekme (nelabums, vemšana) levodopas dekarboksilēšanas dēļ; tomēr karbidopa nesamazina blakusparādības, kas rodas levodopas centrālās ietekmes dēļ.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši levodopu Parkinsona slimības ārstēšanai
APEX-PD

Numient efektivitāte pacientiem ar agrīnu Parkinsona slimību tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, fiksētas devas, paralēlu grupu 30 nedēļu klīniskajā pētījumā 381 pacientam, kuriem vidēji slimība turpinājās 1 gadu un kuri iepriekš tika pakļauti ierobežotai levodopas un dopamīna agonistu iedarbībai vai vispār nebija tai pakļauti. Pacienti vienlaicīgi turpināja stabilu terapiju pret Parkinsona slimību. Piemērotie pacienti tika randomizēti (1:1:1:1) un trīs reizes dienā saņēma placebo vai vienu no trīs levodopas/karbidopas devām: 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg vai 390 mg/97,5 mg. Pacientiem nebija atļauts papildus saņemt levodopas vai katehol-O-metil transferāzes (KOMT) inhibitorus. Pacienti, kuri saņēma ilgstošas darbības levodopas/karbidopas zāles, uzsāka ārstēšanos ar 95 mg levodopas/23,75 mg karbidopas trīs reizes dienā (TID). Deva tika palielināta, sākot no 4. dienas, un lielākā mērķa deva (390 mg levodopas/97,5 mg karbidopas, TID) tika sasniegta 22. dienā.

Primārās efektivitātes kritērijs bija vidējās rezultāta vērtības izmaiņas, 30. nedēļā vai ātrāk pārtraucot ārstēšanos, salīdzinot ar Vienotās Parkinsona slimības novērtēšanas skalas (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) II daļas (pacienta ikdienas darbības) un III daļas (motorie rādītāji) sākotnējiem rezultātiem. Veicot primāros mērījumus, katrs no trim ilgstošas darbības levodopas/karbidopas ārstēšanas veidiem bija statistiski nozīmīgi labāks par placebo (4. tabula).

4. tabula. Sākotnējo UPDRS II. daļas un III. daļas rezultātu vidējās izmaiņas 30. nedēļā (vai ātrāk pārtraucot ārstēšanos) pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši levodopu Parkinsona slimības ārstēšanai (APEX-PD)

Vidējais UPDRS (II. daļa un III. daļa) rezultāts ^{a)}			
Ārstēšana	Sākotnējais rezultāts ^{b)}	30. nedēļa (vai ātrāk pārtraucot ārstēšanos)	Sākotnējās vērtības izmaiņas
			30. nedēļā (vai ātrāk pārtraucot ārstēšanos) ^{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) UPDRS – lielāki rezultāti norāda uz smagāku traucējumu pakāpi

b) Visas vērtības pamatojas uz rezultātiem, kas iegūti no 361 pacienta no populācijas, kuru bija paredzēts ārstēt, un kuriem pētījuma beigās bija derīgas vērtības

c) Negatīvie skaitļi norāda uzlabojumu, salīdzinot ar sākotnējo vērtību

d) Trīs reizes dienā

e) P vērtība ir mazāka par 0,05, salīdzinot ar placebo

Pacienti ar progresējošu Parkinsona slimību

Numient efektivitāte un drošums pacientiem ar progresējošu Parkinsona slimību tika novērtēta 2 dubultaklos, aktīvi kontrolētos pētījumos: paralēlā pētījumā ADVANCE-PD (pētījums IPX066-B09-02; 22 nedēļas) un krusteniskā pētījumā ASCEND-PD (pētījums IPX066-B-09-06, 1. daļa; 11 nedēļas).

Abos pētījumos galvenais galauztādījums bija laiks, kad simptomi netiek kontrolēti ar zālēm kā nomoda stundu procentuālā daļa. Galvenais papildu galauztādījums ietvēra laiku, kad simptomi netiek kontrolēti ar zālēm, laiku, kad simptomi tiek kontrolēti ar zālēm, bez traucējošas diskinēzijas, un UPDRS II un III daļas rezultāts. ADVANCE-PD pētījumā tika izvērtēts arī Klīniskais globālais iespaids par izmaiņām.

ADVANCE-PD

ADVANCE-PD pētījums bija 22 nedēļu pētījums, kas sastāvēja no 3 nedēļu pirmspētījuma tūlītējas darbības levodopas/karbidopas terapijas devas koriģēšanas, pēc tam 6 nedēļu perioda nomaiņai uz Numient terapiju. Pēc tam pacienti tika randomizēti dubultmaskētā 13 nedēļu ilgā pētījuma terapijas periodā ar optimizētu tūlītējas darbības levodopu/karbidopu vai Numient. Kopā 471 pacientam pirms iesaistīšanās pētījumā bija uzturēts stabils levodopas režīms, lietojot vismaz 400 mg dienā. Vienlaicīgi zāļu deva pret Parkinsona slimību bija stabila. Pētījuma laikā pacientiem nebija atļauts papildus saņemt levodopas/karbidopas vai katehol-O-metil transferāzes (KOMT) inhibitoru zāles. Kopā tika randomizēti 393 pacienti (vidējais vecums 63,2 gadi; 65 % vīriešu).

ASCEND-PD

ASCEND-PD pētījums bija randomizēts, dubultmaskēts, 2 terapiju, 2 periodu krustenisks pētījums, kurā tika uzņemti 110 pacienti, kuriem bija uzturēts stabils levodopas/karbidopas/entakapona (levodopa/carbidopa/entacapone, LCE) režīms ar vismaz 400 mg levodopas dienā. Minimālais devu lietošanas biežums bija četras reizes dienā vismaz 4 nedēļas pirms iesaistīšanās pētījumā. Pētījuma laikā tika turpināta vienlaicīga terapija ar zālēm pret Parkinsona slimību. LCE terapija tika nomainīta uz Numient 6 nedēļu periodā. Pēc devas nomaiņas 91 pētījuma pacients (vidējais vecums 64,1 gads; 75 % vīriešu) tika randomizēts Numient saņemšanai, kam sekoja pirmspētījuma LCE terapija vai otrādi. Visi efektivitātes dati balstās uz 84 pacientiem, kuri pabeidza pētījumu, izņemot pacientu dienasgrāmatu datus, kas balstās uz 83 pacientiem. Katrs dubultmaskētais pētījuma periods ilga 2 nedēļas. Šo periodu starplaikā visi pacienti saņēma atklāta marķējuma Numient terapiju 1 nedēļas garumā.

Visbiežāk vienlaikus lietotās zāles pret Parkinsona slimību randomizētiem pacientiem bija dopamīna agonisti (64 %) un MAO inhibitori (37 %).

Rezultāti

Galvenie pētījuma rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

Zāles vairs nav reģistrētas

5. tabula. Galvenie progresējošas Parkinsona slimības pētījumu rezultāti

Pētījums	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (krustenisks)	
Pacientu skaits				
iestājušie	471		110	
nomaiņai pakļautie	450		110	
randomizētie	393		91	
pabeigušie	368		84	
Randomizēto pacientu īpašības				
Vecums [gadi (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Ilgums PD [gadi (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Rezultāti				
Pētījuma grupas	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Deva (mg), mediāna (diapazons)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 495 (735; 4 900)	600 (400; 1 600)
Procentuālais laika lielums, kad simptomi netiek kontrolēti ar zālēm*				
Sākotnējais rezultāts, vidējais	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Galarezultāts, vidējais	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Atšķirība (95 % CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Laiks, kad simptomi netiek kontrolēti ar zālēm (stundas)*				
Sākotnējais rezultāts, vidējais	6,1	5,9	5,9	
Izmaiņas galarezultātā	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Atšķirība (95 % CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-vērtība	< 0,0001		< 0,0001	
Laiks, kad simptomi tiek kontrolēti ar zālēm, bez tranzīvo diskinezijas (stundas)*				
Sākotnējais rezultāts, vidējais	10,0	10,1	9,8	
Izmaiņas galarezultātā	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Atšķirība (95 % CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-vērtība	0,0002		< 0,0001	
UPDRS _{II-III} rezultāts				
Sākotnējais rezultāts, vidējais	32,3	32,4	32,0	
Izmaiņas galarezultātā	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Atšķirība (95 % CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-vērtība	< 0,0001		0,0233	
Pacientu, kam bija atbildes reakcija, analīze				
≥1 stundas uzlabojums laikā, kad simptomi netiek kontrolēti ar zālēm (95 % CI)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
p-vērtība	< 0,0001		0,0094	
CGI-C ievērojams uzlabojums (95 % CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-vērtība	< 0,0001		N/A	

Saīsinājumi: CGI-C: klīniskais globālais iespaids par izmaiņām no sākotnējā rezultāta; CI: ticamības intervāls;

IR: tūlītēja darbība; LCE: levodopa/karbidopa/entakapons; L-dopa†: levodopa/karbidopa; LS: mazākie kvadrāti; PD: Parkinsona slimība; SD: standarta novirze; N/A: nav pieejams; hrs: stundas; yrs: gadi.

*ADVANCE-PD pētījumā kovariācijas analīzes (ANCOVA) modelis pētījuma beigām tika izmantots ar terapiju un centriem kā galvenajām ietekmēm un mijiedarbības jēdzienu terapijai ar centru un sākotnējo rezultātu kā kovariāti.

Dati ASCEND-PD pētījumā tika analizēti, izmantojot standarta jaukta modeļa dispersiālo analīzi. Terapija, secība un laika periods tika iekļauti kā noteiktas ietekmes, iekšējie un starpsubjektu faktori tika iekļauti kā nejaušas ietekmes. ASCEND-PD pētījumā nebija pierādījumu laika perioda, secības/pārvešanas ietekmēm (visas p-vērtības > 0,10).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Numient pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās idiopātiskas Parkinsona slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

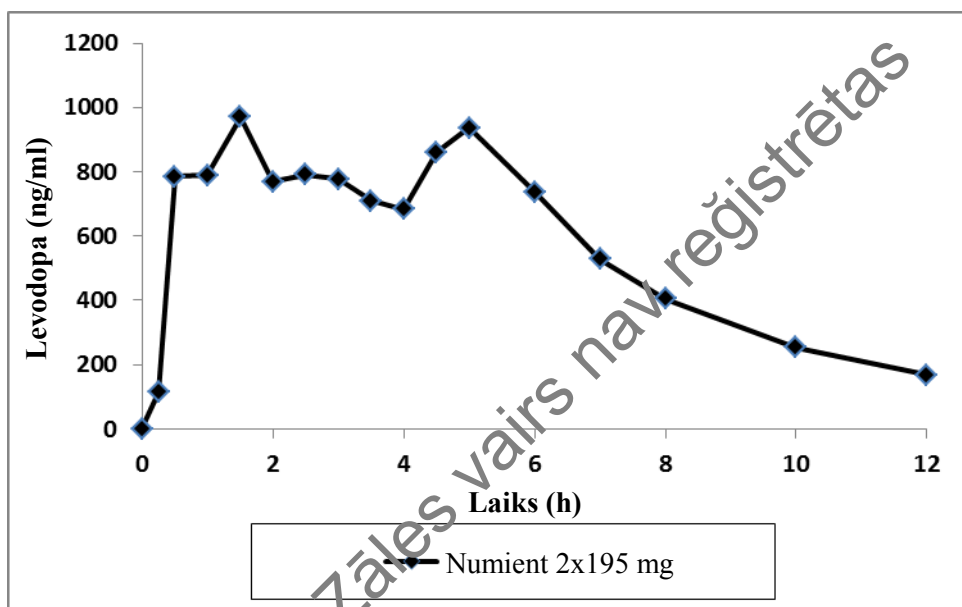
5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Levodopa

Numient farmakokinētika tika izvērtēta pēc vienas devas veseliem pētījuma dalībniekiem un pēc vienas vai vairākām devām pacientiem ar Parkinsona slimību. 1. attēlā ir parādīta vienas devas farmakokinētika veseliem pieaugušajiem pēc 2 Numient 195 mg levodopas/48,75 mg karbidopas kapsulu perorālas lietošanas.

1. attēls. Levodopas plazmas koncentrācijas vidējie koncentrācijas-laika profili 22 pieaugušajiem pēc vienas perorālas 2 Numient 195 mg levodopas/48,75 mg karbidopas kapsulu lietošanas



Levodopas biopieejamība pacientiem, kuri lietoja Numient, bija aptuveni 70 % salīdzinājumā ar tūlītējas darbības levodopu/karbidopu. Salīdzināmām devām Numient sastāvā esošās levodopas maksimālās koncentrācijas (C_{max}) rezultāti ir 30 % no tūlītējas darbības levodopas/karbidopas. Pēc sākotnējā maksimuma pēc aptuveni vienas stundas koncentrācija plazmā tiek uzturēta aptuveni 4-5 stundas un pēc tam samazinās. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 4,5 stundās. Pacienti ar Parkinsona slimību vairāku devu farmakokinētika bija salīdzināma ar vienas devas farmakokinētiku, tas nozīmē, ka bija minimāla levodopas akumulēšanās, lietojot ilgstošās darbības levodopas/karbidopas zāles.

Pēc vairāku ilgstošās darbības levodopas/karbidopas devu saņemšanas pacientiem bija samazinātas levodopas koncentrācijas fluktuācijas plazmā; fluktuācijas indekss no minimālās līdz maksimālajai koncentrācijai bija 1,5 un notika minimāla levodopas akumulēšanās.

Karbidopa

Pēc perorālas ilgstošās darbības levodopas/karbidopas zāļu devas lietošanas maksimālā koncentrācija tika sasniegta pēc aptuveni 3,5 stundām. Karbidopas biopieejamība no šīm zālēm bija aptuveni 50 %, salīdzinot ar tūlītējas darbības levodopas un karbidopas tabletēm.

Pārtikas ietekme

Veseliem pieaugušajiem ilgstošās darbības levodopas/karbidopas zāļu perorāla lietošana pēc maltītes, kas bagāta ar taukiem un kalorijām, samazināja levodopas $C_{\max}$ par 21 %. Kopējais levodopas uzsūkšanās apjoms (AUC_{inf}) bija līdzīgs (13 % pieaugums) tukšā dūšā novērotajam. Lietošana kopā ar maltīti, kas bagāta ar taukiem un kalorijām, aizkavē levodopas uzsūkšanos par aptuveni 2 stundām.

Pēc ilgstošās darbības cieto kapsulu satura lietošanas, to uzkaisot uz neliela daudzuma mīksta ēdiena, piemēram, ābolu biezeņa, levodopas uzsūkšanās ātrums un apjoms bija līdzīgs tukšā dūšā novērotajam.

Levodopa konkurē ar noteiktām aminoskābēm transportēšanas jomā, tāpēc maltītes ar lielu olbaltumvielu saturu var pasliktināt levodopas absorbciju.

Izkliede

Levodopa

Levodopa saistās ar plazmas olbaltumvielām tikai nelielā apmērā (10-30 %). Levodopa šķērso asins-smadzeņu barjeru ar lielo neitrālo aminoskābju aktīvo transportētāju palīdzību.

Karbidopa

Aptuveni 36 % karbidopas saistās ar plazmas olbaltumvielām. Karbidopa nešķērso asins-smadzeņu barjeru klīniski nozīmīgā daudzumā.

Biotransformācija

Levodopa

Levodopa tiek intensīvi metabolizēta dažādos metabolītos. Divi galvenie metabolisma ceļi ir dekarboksilēšana ar dopa dekarboksilāzi (DDK) un O-metilēšana ar katehol-O-metiltransferāzi (KOMT). Kopā ar urīnu tiek izvadīti mazāk nekā 10 % neizmainītas levodopas. Levodopas, kas ir pretparkinsonisma darbības aktīvā viela, terminālās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas karbidopas klātbūtnē.

Karbidopa

Karbidopa tiek metabolizēta par diviem galvenajiem metabolītiem: α -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionskābi un α -metil-3, 4-dihidroksi-fenilpropionskābi. Šie divi metabolīti tiek primāri eliminēti urīnā neizmainītā veidā vai kā glikuronīds. Kopā ar urīnu tiek izvadīti 30 % neizmainītas karbidopas. Karbidopas terminālās fāzes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Devas linearitāte

Numient sastāvā esošai levodopai un karbidopai raksturīga devai proporcionāla farmakokinētika levodopas devu stipruma diapazonā no 95 mg līdz 245 mg.

Nieru darbības traucējumi

Neskartas levodopas izvadīšana caur nierēm ir tikai aptuveni 10 % no klīrensa. Tāpēc traucētai nieru darbībai potenciāli iespējama neliela ietekme saistībā ar levodopas iedarbību. Ilgstošās darbības levodopa/karbidopa jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav pētījumu par levodopas un karbidopas farmakokinētiku pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ilgstošās darbības levodopa/karbidopa jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Pediatriskā populācija

Nav pētījumu par levodopas un karbidopas farmakokinētiku, to lietojot kā Numient bērniem.

Vecāki cilvēki

Pacientiem veiktajos farmakokinētikas pētījumos pēc vienas Numient devas levodopas sistēmiskā iedarbība kopumā palielinājās, pieaugot vecumam, un vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadiem) AUC vērtības bija vidēji aptuveni 15 % augstākas nekā jaunākiem pētījuma dalībniekiem (< 65 gadiem).

Dzimums

Levodopa

Pēc vienas Numient devas pacientiem ar Parkinsona slimību levodopas plazmas AUC un $C_{\max}$ sievietēm bija augstāks nekā vīriešiem (vidēji par 37 % AUC un 35 % $C_{\max}$). Šīs atšķirības galvenokārt tiek izskaidrotas ar mazāku ķermeņa masu sievietēm.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvā toksikoloģija

Gan levodopas, gan karbidopas un levodopas kombinācija ir izraisījusi viscerālu un skeleta malformāciju trušiem.

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar pelēm, žurkām un pērtiķiem, lietojot tikai levodopu vai tās kombināciju ar karbidopu, netika novērota ietekme uz tēviņu vai mātīšu reproduktīvajiem orgāniem. Tomēr levodopas lietošana nedaudz ietekmēja žurku tēviņu pārošanās uzvedību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Celuloze, mikrokristāliska

Mannīts

Vīnskābe

Etilceluloze

Hipromeloze

Nātrija cietes glikolāts

Nātrija laurilsulfāts

Povidons

Talks

Metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:1)

Metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:2)

Trietilcitrāts

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Indigokarmīns (E132), laka
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Želatīns

Tinte

SB-6018 zilā tinte
Šellaka (E904)
Propilēnglikols
Indigokarmīns (E132), laka

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

90 dienas pēc pirmās atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīga, balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu. Pudelē ir mitruma uzsūcējs.

Vienā pudelē ir 25, 100 vai 240 ilgstošās darbības cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Numient 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/001 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/002 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/003 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/004 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/005 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/006 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/007 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/008 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/009 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/010 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/011 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/012 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA/KARTONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Numient 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
levodopa/carbidopa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 95 mg levodopas un 23,75 mg karbidopas (monohidrāta veidā).
Katra kapsula satur 145 mg levodopas un 36,25 mg karbidopas (monohidrāta veidā)
Katra kapsula satur 195 mg levodopas un 48,75 mg karbidopas (monohidrāta veidā)
Katra kapsula satur 245 mg levodopas un 61,25 mg karbidopas (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

25 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
240 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IERĀDĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu, nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der līdz
Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

Atvērts:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Numient 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
EU/1/15/1044/001 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/002 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/003 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
EU/1/15/1044/004 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/005 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/006 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
EU/1/15/1044/007 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/008 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/009 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
EU/1/15/1044/010 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/011 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)
EU/1/15/1044/012 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE/ABPE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Numient 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Numient 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
levodopa/carbidopa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra kapsula satur 95 mg levodopas un 23,75 mg karbidopas (monohidrāta veidā)
Katra kapsula satur 145 mg levodopas un 36,25 mg karbidopas (monohidrāta veidā)
Katra kapsula satur 195 mg levodopas un 48,75 mg karbidopas (monohidrāta veidā)
Katra kapsula satur 245 mg levodopas un 61,25 mg karbidopas (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

25 ilgstošās darbības cietās kapsulas
100 ilgstošās darbības cietās kapsulas
240 ilgstošās darbības cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IZVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu, nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der līdz
Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

Atvērts:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amneal Pharma logotips

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Numient 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/001 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/002 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/003 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/004 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/005 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/006 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/007 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/008 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/009 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

Numient 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

EU/1/15/1044/010 (25 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/011 (100 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

EU/1/15/1044/012 (240 ilgstošās darbības cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Numient 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Numient 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Numient 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas

Numient 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietās kapsulas
Levodopa/Carbidopa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Numient un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Numient lietošanas
3. Kā lietot Numient
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Numient
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Numient un kādam nolūkam tās lieto

Numient vienā cietā kapsulā satur divas dažādas zāles, kuras tiek dēvētas par levodopu un karbidopu.

- Levodopa smadzenēs pārvēršas par vielu, kura tiek dēvēta par dopamīnu. Dopamīns palīdz novērst Parkinsona slimības simptomus.
- Karbidopa pieder zāļu grupai, kura tiek dēvēta par aromātisko aminoskābju dekarboksilāzes inhibitoriem. Tie palīdz levodopai efektīvāk darboties, samazinot levodopas sadalīšanās ātrumu organismā.

Numient tiek lietotas, lai samazinātu Parkinsona slimības simptomus pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Numient lietošanas

Nelietojiet Numient šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret levodopu vai karbidopu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir šaura leņķa glaukoma (acu bojājums);
- ja Jums ir feohromocitoma (rets virsnieru dziedzeru audzēju veids);
- ja Jūs lietojat noteiktas zāles depresijas ārstēšanai [neselektīvus monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitorus]. Šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc vismaz divas nedēļas pirms Numient lietošanas sākšanas (skatīt arī punktu “**Citas zāles un Numient**”);
- ja Jums ir bijis ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (LNS – reti sastopama smaga reakcija uz zālēm, kas tiek izmantotas smagu psihisko traucējumu ārstēšanai);
- ja Jums ir bijusi netraumatiska rābdomiolīze (reti sastopams muskuļu bojājums).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Numient lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums tagad ir, kādreiz ir bijusi vai veidojas:

- pēkšņa miegainības uznākšana vai dažkārt sajūta, ka esat ļoti miegains;
- jebkāda veida tādi smagi psihiski traucējumi kā psihozes;
- depresijas sajūtas, pašnāvnieciskas domas vai pamanāt neparastas izmaiņas savā uzvedībā;
- trīce, uzbudinājums, apjukums, drudzis, ātrs pulss vai lielas asinsspiediena svārstības vai pamanāt, ka Jūsu muskuļi kļūst ļoti stīvi vai stipri raustās. Ja sākas kāda no šīm pazīmēm, **nekavējoties sazinieties ar savu ārstu;**
- acu slimība, kuru dēvē par hronisku atvērta kakta glaukomu, jo var būt jākorrigē deva un var būt jāuzrauga spiediens Jūsu acīs;
- melanoma vai aizdomīgi ādas bojājumi;
- infarkts, sirdsdarbības problēmas, asinsrites vai elpošanas problēmas;
- nieru vai aknu problēmas;
- čūla zarnās (tiek dēvēta par divpadsmitpirkstu zarnas vai peptisku čūlu);
- endokrīna (hormonu) slimība;
- bronhiālā astma;
- obsesīva uzvedība;
- krampji;
- zems asinsspiediens vai ir reibonis pieceļoties;
- jaunas vai pastiprinātas neparastas ķermeņa kustības (diskinēzija).

Ja neesat pārliecināts, vai augstāk minētā informācija uz Jums attiecas, pirms Numient lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums jāveic ķirurģiska operācija, lūdzu, pastāstiet ārstam, ka lietojat Numient.

Impulsu kontroles traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja pats vai kāds ģimenes loceklis/aprūpētājs pamana, ka Jums veidojas tieksmes vai alkas uzvesties Jums neparastā veidā vai nevarat pretoties impulsiem, dziņām vai vēlmēm veikt noteiktas darbības, kas var kaitēt Jums pašam vai citiem. Šādu uzvedību dēvē par impulsu kontroles traucējumiem, un tā var ietvert atkarību no narkotikām, pārmērīgu ēšanu vai naudas tērēšanu, neparasti spēcīgu seksuālo dziņu vai seksuālu domu vai sajūtu pastiprināšanos. Ārstam var būt jāpārskata Jūsu ārstēšana.

Pārbaudes

Ilgstošas terapijas laikā ar zālēm, kas satur levodopu/karbidopu, var būt nepieciešams veikt sirds, aknu un nieru darbības pārbaudes, kā arī asins analīzes. Ja Jums jāveic asins vai urīna analīzes, pastāstiet ārstam vai medmāsai, ka lietojat Numient. Tas ir tāpēc, ka zāles var ietekmēt dažu analīžu rezultātus.

Bērni un pusaudži

Numient lietošana nav ieteicama pacientiem līdz 18 gadu vecumam. Numient drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem līdz 18 gadu vecumam, nav pētīta.

Citas zāles un Numient

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka citas zāles var ietekmēt Numient iedarbību.

Nelietojiet Numient, ja pēdējo 14 dienu laikā depresijas ārstēšanai esat lietojis zāles, kuras dēvē par neselektīvajiem monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitoriem. Šīs zāles ietver izokarboksazīdu un fenelzīnu. Ja tas uz Jums attiecas, nelietojiet Numient un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sevišķi svarīgi pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat tālāk norādītās zāles:

- citas zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, piemēram, antiholīnērgiskie līdzekļi (piem., orfenadrīns un triheksifēnīdils), selektīvie MAO-B inhibitori (piem., selegilīns un rasagilīns) un KOMT inhibitori (piem., entakapons);
- dzelzs sulfāts (lieto, lai ārstētu anēmiju, ko izraisa zems dzelzs saturs asinīs); levodopa/karbidopa var apgrūtināt dzelzs izmantošanu. Tāpēc vienlaicīgi nelietojiet Numient un dzelzs preparātus vai multivitamīnu preparātus, kuros ir dzelzs. Pēc viena šī līdzekļa lietošanas nogaidiet vismaz 2 līdz 3 stundas un tikai pēc tam lietojiet otru preparātu;
- fenotiazīni, piemēram, hlorpromazīns, promazīns un proklorperazīns (lieto psihisku saslimšanu ārstēšanai);
- benzodiazepīni, piemēram, alprazolāms, diazepāms un lorazepāms, ko lieto trauksmes ārstēšanai;
- tricikliskie antidepresanti (TCA; lieto depresijas ārstēšanai);
- papaverīns (lieto organisma asinsrites uzlabošanai);
- zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai (hipertensijai);
- fenitoīns, kuru lieto lēkmju ārstēšanai (krampjiem);
- izoniazīds, kuru lieto tuberkulozes ārstēšanai
- dopamīna antagonisti, ko lieto garīgās veselības traucējumu, slikta dūša un vemšanas ārstēšanai.

Numient kopā ar uzturu un dzērienu

Maltīte ar lielu tauku un kaloriju daudzumu aizkavē levodopas uzsūkšanos par divām stundām. Ja diētā ir pārāk daudz olbaltumvielu (gaļa, olas, piens, siers), Numient var neiedarboties tik labi kā vajadzētu. Izvairieties lietot kapsulas kopā ar maltīti ar lielu tauku vai olbaltumvielu daudzumu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms Numient lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Numient nav ieteicams grūtniecības laikā, kā arī sievietēm reproduktīvā vecumā, kas neizmanto kontracepcijas metodes. Tomēr Jūsu ārsts var nolemt dot Jums Numient, ja paredzams, ka sagaidāmie ieguvumi no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus nedzimušajam bērnam.

Sievietes nedrīkst barot ar krūti ārstēšanās laikā ar Numient.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Numient var izraisīt pārmērīgu miegainību (somnia) un pēkšņas iemigšanas epizodes. Tādēļ jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas vai iesaistīšanās darbībās, kurās uzmanības samazināšanās Jums vai citām personām var izraisīt smagu ievainojumu vai nāves risku (piemēram, mehānismu apkalpošanas), līdz šādas atkārtotas epizodes un miegainība ir pārgājusi.

3. Kā lietot Numient

- Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ārsts noteiks precīzu Numient kapsulu skaitu, kas jālieto katru dienu.
- Ja nekad iepriekš neesat lietojis levodopu, parastā Numient sākuma deva ir viena 95 mg kapsula trīs reizes dienā trīs dienas. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu ārsts pēc tam ceturtajā dienā var palielināt devu.
- Ja esat iepriekš lietojis levodopu, ārsts noteiks piemēroto sākuma devas režīmu, pamatojoties uz Jūsu līdzšinējo levodopas devu.
- Numient jālieto aptuveni ik pēc 6 stundām ne biežāk kā 5 reizes dienā.

- Šīs zāles ir jālieto iekšķīgi, uzdzerot glāzi ūdens. Kapsulas **jānorij** veselas. **Nesalauziet, nesasmalciniet vai nesakošļājat** kapsulas.
- Ja Jums ir grūti norīt kapsulu, šīs zāles var arī lietot, uzmanīgi atverot kapsulu un izberot visu saturu nelielā (piem., 2 ēdamkarošu) mīksta pārtikas daudzumā, piemēram, ābolu biezenī, jogurtā vai pudiņā. Nesildiet zāļu un ēdiena maisījumu un nepievienojiet kapsulas saturu karstam ēdienam. Zāļu un ēdiena maisījums uzreiz pilnībā jānorij, to nesakošļājot. To nedrīkst arī uzglabāt lietošanai vēlāk.
- Lietojiet kapsulas ar regulāru laika intervālu saskaņā ar ārsta norādījumiem.
- Nemainiet laiku, kurā lietojat kapsulas vai jebkuras citas zāles Parkinsona slimības ārstēšanai, ja neesat iepriekš konsultējies ar ārstu. Numient kapsulas nedrīkst lietot biežāk kā ar 4 stundu intervālu starp lietošanas reizēm.
- Numient var lietot kopā ar uzturu vai bez tā. Izvairieties lietot kapsulas kopā ar maltīti ar lielu tauku vai olbaltumvielu daudzumu, jo tā aizkavēs zāļu iedarbību.
- Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja domājat, ka Numient iedarbība ir pārāk spēcīga vai pārāk vāja, kā arī iespējamo blakusparādību gadījumā.
- Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu ārsts pēc tam var palielināt vai samazināt devu, kā arī koriģēt devu lietošanas biežumu.

Ja esat lietojis Numient vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Numient vairāk nekā noteikts (vai kāds ir nejauši iedzēris Numient), nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Pārdozēšanas gadījumā varat justies apjucis vai satraukts, un jūsu sirdsdarbība var būt lēnāka vai ātrāka nekā parasti.

Ja esat aizmirsis lietot Numient devu

Lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien nav gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Pārējās devas lietojiet pareizā laikā.

Ja pārtraucat lietot Numient

Nepārtrauciet lietot un nemainiet Numient devu, ja iepriekš neesat konsultējies ar ārstu, pat tad, ja jūtaties labāk.

Nepārtrauciet lietot Numient pēkšņi

Tas var izraisīt muskuļu problēmas, drudzi un psihiskas izmaiņas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja ārstēšanas laikā ar Numient Jums ir tālāk norādītie simptomi, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

- Kuņģa vai zarnu asiņošana, par kuru var liecināt asinis fēcēs vai tumšas fēces.
- Alerģiska reakcija, kuras pazīmes var ietvert nātreni (izsitumi), niezi, izsitumus, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu. Tā var apgrūtināt elpošanu vai norīšanu.
- Jūsu muskuļi kļūst ļoti cieti vai spēcīgi raustās, rodas trīce, uzbudinājums, apjukums, drudzis, ātrs pulss vai notiek lielas asinsspiediena svārstības. Tie var būt ļaundabīgā neuroleptiskā sindroma (ĻNS, reti sastopama smaga reakcija uz zālēm, kuras lieto centrālās nervu sistēmas traucējumu ārstēšanai) vai rabdomiolīzes (reti sastopams smags muskuļu bojājums) simptomi.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var izpausties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša (nelabums).

Bieži (var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ķermeņa masas samazināšanās;
- neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana, depresija, trauksme, pārmērīga miegainība (somnia), grūtības iemigt un/vai gulēt, neparasti sapņi, apjukums, pavājināta atmiņa un domāšanas spējas;
- raustīšanās un atkārtotas kustības vai neparasta poza, kuru izraisa patvaļīgas muskuļu kontrakcijas (disonija), neparastas patvaļīgas kustības (diskinēzija), fenomens saistībā ar laiku, kad simptomi tiek kontrolēti, un laiku, kad tie netiek kontrolēti (laiks, kurā zāles darbojas un pēc tam pārtrauc darboties un vairs nekontrolē simptomus), Parkinsona slimības pasliktināšanās, neparasta gaita, reibonis, pārmērīga miegainība, durstīšanas vai tirpšanas sajūta rokās un/vai kājās, trīce, galvassāpes;
- neregulāra sirdsdarbība;
- augsts asinsspiediens, neparasti zems asinsspiediens, kad pieceļaties kājās;
- elpas trūkums;
- sāpes vēderā, aizcietējums, caureja, sausa mute, vemšana;
- karstuma viļņi, pārmērīga svīšana, izsitumi;
- muskuļu spazmas;
- ģīboņi;
- roku un/vai kāju pietūkums;
- sāpes krūtīs, kas nav saistītas ar sirds slimību;
- spēku izsīkums, nogurums.

Retāk (var izpausties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- melanoma (ādas vēža veids);
- anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits);
- samazināta apetīte, palielināta ķermeņa masa;
- psihozes epizode, uzbudinājums;
- impulsu kontroles traucējumi (skatīt tālāk);
- pēkšņas iemigšanas epizodes, neregulārs kāju sindroms (nepatīkamas sajūtas kājās un nepieciešamība tās kustināt), grūtības atvērt muti, krampji;
- redzes dubultošanās, paplašinātas zīlītes, neskaidra redze;
- sirdsklauves;
- ģībšana, asins receklis vai asinsvada iekaisums;
- kuņģa vai zarnu asiņošana, kuņģa čūlas slimība, grūtības norīt, gremošanas traucējumi, izmainīta garšas sajūta mutē, mēles dedzināšanas sajūta, pārmērīga vēdera uzpūšanās un gāzēšanās (meteorisms);
- alerģiska reakcija, kuras pazīmes var ietvert nātreni (izsitumi), niezi, izsitumus, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, apgrūtinātu elpošanu vai norīšanu, niezi;
- nespēja urinēt;
- vispārēja saslimšanas sajūta (nespēks);
- paaugstināta cukura, urīnskābes un/vai aknu enzīmu koncentrācija asinīs;
- normai neatbilstoša aknu darbības pārbaudes un/vai asins urīnā.

Var būt arī tālāk norādītās blakusparādības

- Nespēja pretoties impulsam veikt kādu darbību, kas var kaitēt. Šādas darbības var ietvert tālāk minētās:
 - spēcīgs impulss pārmērīgi spēlēt azartspēles, neskatoties uz smagām sekām, kas var tikt izraisītas pašam vai ģimenē;
 - izmainīta vai pastiprināta seksuālā interese un uzvedība, kas būtiski ietekmē pašu un citas personas, piemēram, pastiprinātas seksuālās dzīves;
 - nekontrolējama pārmērīga iepirkšanās vai naudas tērēšana;

- ēšanas mānija (liela pārtikas daudzuma apēšana īsā laika periodā) vai kompulsīva ēšana (ēd vairāk pārtikas nekā parasti un vairāk nekā nepieciešams, lai apmierinātu izsalkumu).

Pastāstiet ārstam, ja sev novērojat kādu no aprakstītajām uzvedībām; ārsts pārrunās, kā ārstēt vai samazināt šādus simptomus.

Ir ziņots arī par tālāk minētajām blakusparādībām, bet to rašanās iespējamība nav zināma:

- mazs asins šūnu skaits (baltās asins šūnas, trombocīti);
- atsevišķu Parkinsona slimības ārstēšanai paredzētu zāļu ļaunprātīga izmantošana;
- pašnāvības mēģinājums, dezorientācija, pastiprinātas seksuālās sajūtas;
- smagas, ilgstošas neparastas acu kustības, Hornera sindroms (acs plakstiņa noslīdēšana, maza zīlīte un samazināta svīšana vienā sejas pusē), acs plakstiņa raustīšanās;
- patoloģiska elpošana;
- pārmērīga siekalošanās vai tumšas siekalas, zobu griešana, žagošanās;
- matu izkrišana, izsitumi (tostarp smagi izsitumi, kurus dēvē par Henoha-Šēnleina purpuru), tumšas krāsas sviedri.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Numient

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt zāles oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no gaismas un mitruma.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kārbas un uz pudeles pēc “Der.līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Pēc pudeles atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Numient satur

- Numient aktīvās vielas ir levodopa un karbidopa.
 - Katra 95 mg/23,75 mg ilgstošās darbības cietā kapsula satur 95 mg levodopas un 23,75 mg karbidopas (monohidrāta veidā).
 - Katra 145 mg/36,25 mg ilgstošās darbības cietā kapsula satur 145 mg levodopas un 36,25 mg karbidopas (monohidrāta veidā).
 - Katra 195 mg/48,75 mg ilgstošās darbības cietā kapsula satur 195 mg levodopas un 48,75 mg karbidopas (monohidrāta veidā).
 - Katra 245 mg/61,25 mg ilgstošās darbības cietā kapsula satur 245 mg levodopas un 61,25 mg karbidopas (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, mannīts, vīnskābe, etilceluloze, hipromeloze, nātrija cietes glikolāts, nātrija laurilsulfāts, povidons, talka, metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:1), metakrilskābes – metilmetakrilāta kopolimērs (1:2), trietilcitrāts, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts.
- Cietās kapsulas apvalka sastāvdaļas ir indigo karmīna (E132) laka, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171) un želatīns.
- Tintes sastāvdaļas ir SB-6018 zilā tinte, šellaka (E904), propilēnglikols un indigo karmīna (E132) laka.

Numient ārējais izskats un iepakojums

Numient ir ilgstošās darbības cietā kapsula.

95 mg/23,75 mg: ilgstošās darbības cietā kapsula

Balts korpus un zils vāciņš, 18 × 6 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „95”.

145 mg/36,25 mg: ilgstošās darbības cietā kapsula

Gaiši zils korpus un zils vāciņš, 19 × 7 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „145”.

195 mg/48,75 mg: ilgstošās darbības cietā kapsula

Dzeltenis korpus un zils vāciņš, 24 × 8 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „195”.

245 mg/61,25 mg: ilgstošās darbības cietā kapsula

Zils korpus un zils vāciņš, 23 × 9 mm, ar zilu krāsu iespiests uzraksts „IPX066” un „245”.

Numient kapsulas tiek piegādātas plastmasas pudelēs ar mitruma absorbētāju un plastmasas vāciņu. Ir pieejamas pudeles ar 25, 100 vai 240 cietajām kapsulām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas