

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Numient 95 mg/23,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 145 mg/36,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 195 mg/48,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 245 mg/61,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

95 mg/23,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Elke capsule bevat 95 mg levodopa en 23,75 mg carbidopa (als monohydraat)

145 mg/36,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Elke capsule bevat 145 mg levodopa en 36,25 mg carbidopa (als monohydraat)

195 mg/48,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Elke capsule bevat 195 mg levodopa en 48,75 mg carbidopa (als monohydraat)

245 mg/61,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Elke capsule bevat 245 mg levodopa en 61,25 mg carbidopa (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met gereguleerde afgifte

95 mg/23,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Wit lichaam en een blauwe dop van 18×6 mm bedrukt met "IPX066" en "95" in blauwe inkt.

145 mg/36,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Lichtblauw lichaam en een blauwe dop van 19×7 mm bedrukt met "IPX066" en "145" in blauwe inkt.

195 mg/48,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Geel lichaam en een blauwe dop van 24×8 mm bedrukt met "IPX066" en "195" in blauwe inkt.

245 mg/61,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Blauw lichaam en een blauwe dop van 23×9 mm bedrukt met "IPX066" en "245" in blauwe inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van volwassen patiënten met de ziekte van Parkinson.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Numient wordt aanbevolen voor orale dosering, ongeveer elke 6 uur. Dosering van dit geneesmiddel meer dan 5 keer per dag wordt afgeraden.

Elke capsulesterkte kan naar behoefte alleen worden gebruikt, of in combinatie met andere capsulesterktes. Het gebruik van dit geneesmiddel met andere geneesmiddelen die levodopa bevatten, is niet onderzocht.

Aanbevolen doseringen moeten bij aanvang van de behandeling worden gevolgd en naar gelang de klinische respons aangepast.

Eerste dosis en titratie bij levodopa-naïeve patiënten

De aanvangsdosis is één capsule met 95 mg levodopa en 23,75 mg carbidopa driemaal daags (t.i.d.) gedurende de eerste drie dagen. Dit kan na dag 4 van de behandeling worden verhoogd tot een dosis van één harde capsule met gereguleerde afgifte met 145 mg levodopa en 36,25 mg carbidopa driemaal daags.

Verdere verhogingen moeten individueel worden gedaan op basis van de klinische respons. De dagelijkse dosis moet worden bepaald door zorgvuldige titratie. Patiënten moeten worden gehandhaafd op de laagste dosis die nodig is om controle van de symptomen te bereiken en bijwerkingen, zoals dyskinesie en misselijkheid, te minimaliseren.

Er is beperkte ervaring met een totale dosis van meer dan 1.170 mg levodopa bij toediening aan levodopa-naïeve patiënten.

Omschakelen van patiënten van andere geneesmiddelen met levodopa/dopa-decarboxylaseremmer (DDC-remmer) (carbidopa of benserazide) met directe afgifte naar Numient

Als gevolg van de farmacokinetische eigenschappen van Numient zijn de doses en doseringsfrequentie van Numient niet rechtstreeks uitwisselbaar met die van andere geneesmiddelen met levodopa/DDC-remmer met directe afgifte (zie rubriek 5.2).

Wanneer patiënten in eerste instantie worden overgeschakeld van geneesmiddelen met levodopa/DDC-remmer met directe afgifte naar Numient, worden de richtlijnen voor dosisconversie in tabel 1 aanbevolen voor de eerste dosering.

Tabel 1: Richtlijnen voor de eerste conversie van geneesmiddelen met levodopa/DDC-remmer met directe afgifte (IR) naar Numient bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Totale dagelijkse dosis van levodopa in levodopa/DDC-remmer met directe afgifte (mg)	Eerste totale dagelijkse dosis van Numient (levodopa in mg)	Voorgestelde eerste dosis Numient
400 t/m 549	885	3 harde capsules 95 mg/23,75 mg t.i.d.
550 t/m 749	1.140	4 harde capsules 95 mg/23,75 mg t.i.d.
750 t/m 949	1.305	3 harde capsules 145 mg/36,25 mg t.i.d.
950 t/m 1.249	1.755	3 harde capsules 195 mg/48,75 mg t.i.d.
≥ 1.250	2.340	4 harde capsules 195 mg/48,75 mg t.i.d. of
	2.205	3 harde capsules 245 mg/61,25 mg t.i.d.

Wanneer patiënten in eerste instantie worden overgeschakeld van levodopa/DDC-remmer met directe afgifte plus catechol-O-methyltransferase-(COMT)-remmers (zoals entacapon) naar Numient, worden de richtlijnen voor dosisconversie in tabel 2 aanbevolen voor de eerste dosering.

Tabel 2: Richtlijnen voor de eerste conversie van levodopa/DDC-remmer met directe afgifte plus catechol-O-methyltransferase-(COMT-)remmers (zoals entacapon) naar Numient bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Totale dagelijkse dosis levodopa (mg) bij levodopa/DDC-remmer/entacapon	Eerste totale dagelijkse dosis van Numient (levodopa in mg)	Voorgestelde eerste dosis van Numient
400 t/m 549	1.140	4 harde capsules 95 mg/23,75 mg t.i.d.
550 t/m 749	1.470	2 harde capsules 245 mg/61,25 mg t.i.d.
750 t/m 949	1.755	3 harde capsules 195 mg/48,75 mg t.i.d.
950 t/m 1.249	2.205	3 harde capsules 245 mg/61,25 mg t.i.d.
≥ 1.250	2.940	4 harde capsules 245 mg/61,25 mg t.i.d.

Bij het overschakelen van patiënten van geneesmiddelen met levodopa/DDC-remmer naar Numient, moet de dosis worden aangepast om voldoende controle van de symptomen te behouden. De doseringsfrequentie kan worden veranderd van driemaal daags tot maximaal vijfmaal daags als er geen voldoende controle van de symptomen wordt bemerkt. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van doseringen boven 2.450 mg levodopa en 612,5 mg carbidopa als Numient gegeven uit studies bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson.

De uiteindelijke totale dagelijkse dosis van levodopa uit Numient is ongeveer tweemaal hoger dan de uiteindelijke dagelijkse dosis van levodopa uit tabletten met directe afgifte, terwijl de uiteindelijke totale dagelijkse dosis van levodopa uit Numient ongeveer driemaal hoger is dan de uiteindelijke totale dagelijkse dosis van levodopa uit de combinatie van levodopa/DDC-remmer/entacapon.

Overschakelen van patiënten in het bijzonder van andere geneesmiddelen met levodopa/DDC-remmer met gereguleerde afgifte naar Numient

Voor patiënten die op het moment worden behandeld met andere geneesmiddelen met levodopa/DDC-remmer met gereguleerde afgifte, is beperkte informatie met betrekking tot omschakeling naar Numient beschikbaar. De eerste totale dagelijkse dosis van levodopa, beschreven in bovenstaande tabel 1, moet mogelijk met ongeveer 30% worden verlaagd bij patiënten die in het bijzonder overschakelen van andere geneesmiddelen met levodopa/DDC-remmer met gereguleerde afgifte.

Onderhoud

Aangezien de ziekte van Parkinson progressief is, worden periodieke klinische beoordelingen aanbevolen. Behandeling moet worden geïndividualiseerd en voor elke patiënt aangepast op basis van de gewenste therapeutische respons.

Toevoegen van andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson

Levodopa/carbidopa met gereguleerde afgifte kan worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Er kunnen echter aanpassingen van de dosis noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Onderbreking van de behandeling

Sporadische gevallen van een symptoomcomplex dat lijkt op maligne antipsychoticasyndroom (MAS) zijn in verband gebracht met dosisvermindering en onttrekken van geneesmiddelen met levodopa/carbidopa. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd als er een abrupte vermindering of stopzetten van het geneesmiddel levodopa/carbidopa als capsule met gereguleerde afgifte noodzakelijk is, met name als de patiënt antipsychotica krijgt (zie rubriek 4.4).

Als algemene verdoving noodzakelijk is, kan worden doorgegaan met levodopa/carbidopa als capsule met geregleerde afgifte zolang als de patiënt geneesmiddelen oraal mag innemen. Als de behandeling tijdelijk onderbroken wordt, moet de gebruikelijke dosis worden toegediend zodra de patiënt in staat is om orale geneesmiddelen in te nemen.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van levodopa/carbidopa als capsule met geregleerde afgifte nodig bij oudere patiënten.

Nierinsufficiëntie

Invloed van nierfunctie op de klaring van levodopa/carbidopa is beperkt (zie rubriek 5.2). Numient is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het wordt aanbevolen om dit geneesmiddel voorzichtig aan patiënten met ernstige nierziekte toe te dienen (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Numient is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het wordt aanbevolen om dit geneesmiddel voorzichtig aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie toe te dienen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Numient bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Numient moet worden toegediend met een glas water en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Een vetrijke, calorierijke maaltijd vertraagt de absorptie van levodopa met twee uur. Verder kunnen eiwitrijke maaltijden de klinische respons beïnvloeden door de absorptie van levodopa te verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom mag Numient niet tegelijk met eiwitrijke maaltijden worden genomen. De harde capsule met geregleerde afgifte moet in zijn geheel worden doorgeslikt en niet gekauwd of geplet, om het effect van geregleerde afgifte van levodopa/carbidopa te behouden. Als alternatief voor patiënten die moeite hebben met het inslikken van een capsule, kan dit geneesmiddel worden toegediend door de capsule voorzichtig te openen en de hele inhoud op een beetje (bijv. 2 eetlepels) zacht voedsel zoals appelmoes, yoghurt of pudding te strooien. Het mengsel geneesmiddel/voedsel moet in het geheel en onmiddellijk worden doorgeslikt zonder te kauwen en mag niet voor later gebruik worden bewaard. Het kan niet worden uitgesloten dat verwarmen de eigenschappen van het geneesmiddel kan veranderen. Het geneesmiddel moet daarom niet worden verwarmd of aan heet voedsel worden toegevoegd.

Producten die ferrosulfaat bevatten moeten apart van levodopa/carbidopa worden toegediend, met zoveel mogelijk tijd tussen het toedienen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nauwekamerhoekglaucoom.
- Feochromocytoom.
- Gelijktijdige toediening met niet-selectieve monoamino-oxidase-(MAO-)remmers. Deze remmers moeten ten minste twee weken vóór het begin van de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.5).
- Een voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom (MAS) en/of niet-traumatische rabdomyolyse.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op het CZS en psychische stoornissen

Slaperigheid en episodes van plotselinge slaapaanvallen

Levodopa werd geassocieerd met slaperigheid en episodes van plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.7). Plotseling opkomen van slaap tijdens dagelijkse activiteiten, in sommige gevallen zonder besef of waarschuwingssignalen, werd zeer zelden gemeld. Patiënten moeten hiervan op de hoogte worden gesteld en het advies krijgen om gedurende de behandeling voorzichtig te zijn tijdens het autorijden of het bedienen van machines (zie rubriek 4.7). Patiënten die slaperigheid en/of een episode van plotseling in slaap vallen hebben meegemaakt, moeten afzien van autorijden of het bedienen van machines. Verder moet een vermindering van de dosis of beëindiging van de behandeling worden overwogen.

Maligne antipsychoticasyndroom (MAS)

Sporadische gevallen van een symptoomcomplex dat lijkt op MAS zijn gemeld in verband met dosisvermindering en onttrekken van geneesmiddelen met levodopa/carbidopa. MAS is een levensbedreigend syndroom dat wordt gekenmerkt door koorts of hyperthermie en kan gepaard gaan met rabdomyolyse. Neurologische bevindingen, waaronder spierstijfheid, onwillekeurige bewegingen, veranderd bewustzijn, veranderingen in psychische toestand; andere stoornissen, zoals autonome dysfunctie, tachycardie, tachypneu, zweten, hyper- of hypotensie; laboratoriumresultaten, zoals verhoogd creatinefosfokinase, leukocytose, myoglobininurie en verhoogde myoglobine in het serum zijn gemeld. Patiënten moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd wanneer de dosis van levodopa/carbidopa abrupt wordt verlaagd of stopgezet, vooral als de patiënt antipsychotica krijgt (zie rubriek 4.2).

Psychische stoornissen

Patiënten kunnen last krijgen van nieuwe of verslechterende veranderingen in psychische status en gedrag, die ernstig kunnen zijn, met inbegrip van psychotisch-achtig en suïcidaal gedrag tijdens de behandeling met levodopa of na het starten of verhogen van de dosis van levodopa. Dit abnormale denken en gedrag kan bestaan uit één of meer van een aantal manifestaties, waaronder angst, depressie, paranoïde gedachten, waanideeën, hallucinaties, verwarring, psychotisch-achtig gedrag, desoriëntatie, agressief gedrag, agitatie en delirium.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige psychotische stoornis of een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen die met levodopa/carbidopa worden behandeld vanwege het risico op verergering van de psychose. Daarnaast kunnen bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om psychose te behandelen de symptomen van de ziekte van Parkinson erger maken en kunnen de werkzaamheid van levodopa/carbidopa verlagen. Gelijktijdig gebruik van antipsychotica

moet nauwlettend worden gecontroleerd op het verslechteren van motorische symptomen van Parkinson, vooral wanneer D2-receptorantagonisten worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Impulscontrolestoornissen

Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van impulscontrolestoornissen. Patiënten en verzorgers moeten ervan bewust worden gemaakt dat gedragssymptomen van impulscontrolestoornissen, waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, eetaanvallen en dwangmatig eten en dopaminedysregulatiesyndroom kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of dopaminerge behandelingen met levodopa. Controle van de behandeling wordt aanbevolen als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Dyskinesie

Geneesmiddelen met levodopa leiden tot dyskinesie waarvoor aanpassing van de behandeling nodig kan zijn. Door carbidopa kan meer levodopa de hersenen bereiken en wordt meer dopamine gemaakt waardoor het risico op bepaalde reacties op het CZS groter wordt, waaronder dyskinesie. Het wordt aanbevolen om patiënten te controleren op het begin of de ontwikkeling van dyskinesie en de dosering levodopa/carbidopa dienovereenkomstig aan te passen.

Orthostatische hypotensie

Levodopa/carbidopa kan orthostatische hypotensie veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden wanneer levodopa/carbidopa gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken, zoals bloeddrukverlagende geneesmiddelen.

Glaucoma

Patiënten met chronische openkamerhoekglaucoom mogen met voorzichtigheid met levodopa/carbidopa worden behandeld op voorwaarde dat de intraoculaire druk goed onder controle wordt gehouden en de patiënt tijdens de behandeling nauwlettend wordt gecontroleerd op veranderingen in intra-oculaire druk.

Melanoom

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat patiënten met de ziekte van Parkinson een hoger risico (2 tot ongeveer 6 maal hoger) hebben op het ontwikkelen van melanoom dan de algemene bevolking. Of het waargenomen verhoogde risico een gevolg was van de ziekte van Parkinson, of van andere factoren, zoals geneesmiddelen die worden gebruikt om de ziekte van Parkinson te behandelen, is onduidelijk.

Om bovengenoemde redenen, worden patiënten en de voorschrijvende artsen geadviseerd om vaak en op regelmatige basis op melanomen te letten wanneer levodopa/carbidopa wordt gebruikt, met name bij patiënten met verdachte, niet gediagnosticeerde huidlaesies of een voorgeschiedenis van melanomen. Regelmatig huidonderzoek, verricht door juist gekwalificeerde personen (zoals dermatologen) wordt aanbevolen.

Laboratoriumonderzoek

Verlaagd hemoglobine en hematocriet is waargenomen bij langdurige behandeling met levodopa/carbidopa. Regelmatige beoordeling van lever-, hematopoietische, cardiovasculaire en nierfunctie wordt aanbevolen tijdens de uitgebreide behandeling.

Levodopa/carbidopa-preparaten kunnen een fout-positief testresultaat geven voor ketonlichamen, wanneer een teststrip wordt gebruikt om een ketonurie te bepalen. Deze reactie verandert niet met het koken van het urinemonster. Fout-negatieve resultaten kunnen worden verkregen na toepassing van glucose-oxidasemethoden voor glucosurie.

Speciale populaties

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van levodopa/carbidopa aan patiënten met ischemische hartziekte, een ernstige cardiovasculaire of longziekte, bronchiale astma, nier-, lever- of endocriene ziekte, of een voorgeschiedenis van maagzweren (vanwege de mogelijkheid van bloedingen in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal) en een voorgeschiedenis van convulsies.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van levodopa/carbidopa aan patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct met residuele atriale, nodale of ventriculaire aritmieën. Bij zulke patiënten moet de hartfunctie nauwlettend worden gecontroleerd gedurende de periode van de eerste dosisaanpassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Monoamino-oxidaseremmers:

Niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers moeten ten minste 2 weken vóór het begin van de behandeling met de capsule met gereguleerde afgifte van levodopa/carbidopa worden stopgezet (zie rubriek 4.3). Numient kan gelijktijdig worden genomen met de aanbevolen dosering van een MAO-remmer die selectief is voor MAO-remmer type B, zoals selegiline en rasagiline. Er is een bekende geneesmiddelinteractie van levodopa met MAO-remmers type B die de effecten van levodopa versterkt. De combinatie kan gepaard gaan met ernstige orthostatische hypotensie.

De dosis levodopa moet mogelijk worden verlaagd als een MAO-remmer die selectief is voor type B wordt toegevoegd. Patiënten moeten op de laagste dosis die nodig is om symptomatische controle te behalen worden gehandhaafd om bijwerkingen te minimaliseren.

Dopamine-D2-receptorantagonisten, benzodiazepinen en isoniazide:

Dopamine-D2-receptorantagonisten (zoals feno-thiazines, butyrofenonen, risperidon), benzodiazepinen en isoniazide kunnen de therapeutische effecten van levodopa verminderen. Patiënten die deze geneesmiddelen samen met levodopa/carbidopa nemen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op verlies van therapeutische respons.

Tricyclische antidepressiva:

Er zijn zeldzame meldingen geweest van bijwerkingen, waaronder hypertensie en dyskinesie, als gevolg van het gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva en levodopa/carbidopa.

Antihypertensiva:

Er is symptomatische orthostatische hypotensie opgetreden wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer worden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die al bepaalde antihypertensiva krijgen. Een aanpassing van de dosis van de antihypertensiva kan nodig zijn tijdens de titratiefase van de behandeling met levodopa/carbidopa met gereguleerde afgifte.

Anticholinergica:

Anticholinerge geneesmiddelen kunnen synergistisch werken met levodopa, om de tremor te verbeteren. Gelijktijdig gebruik kan echter ook leiden tot een verslechtering van onwillekeurige motorische stoornissen. Anticholinerge geneesmiddelen kunnen de effecten van levodopa beïnvloeden vanwege een vertraagde absorptie. Er kan een aanpassing van de dosis van levodopa nodig zijn.

Fenyltoïne en papaverine:

Er zijn zeldzame meldingen geweest dat de nuttige effecten van levodopa bij de ziekte van Parkinson worden omgekeerd door fenyltoïne en papaverine. Patiënten die deze geneesmiddelen met

levodopa/carbidopa nemen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op verlies van therapeutische respons.

COMT-remmers:

Het effect van het gelijktijdig toedienen van deze capsule met gereguleerde afgifte van levodopa/carbidopa en COMT-remmers zoals entacapon is niet onderzocht. Het is aangetoond dat het toevoegen van entacapon aan levodopa/carbidopa de biologische beschikbaarheid van levodopa met 30% verhoogt. De dosis van de capsule met gereguleerde afgifte van levodopa/carbidopa moet misschien worden verlaagd bij het gelijktijdig gebruik van COMT-remmers.

IJzerzouten:

Voorzichtigheid is geboden wanneer levodopa/carbidopa en ferrozouten of multivitaminen die ijzerzouten bevatten gelijktijdig worden toegediend. IJzerzouten kunnen chelaten vormen met levodopa en carbidopa. Producten die ferrosulfaat en geneesmiddelen die levodopa/carbidopa bevatten, dienen afzonderlijk te worden toegediend met de grootst mogelijke tussenpoos tussen toedieningen (zie rubriek 4.2).

Interactie met alcohol:

Het gelijktijdig toedienen van Numient met maximaal 40% volume/volume (v/v) alcohol *in vivo* resulteerde niet in het verlagen van de dosis levodopa of carbidopa.

Interactie met voedsel:

Bij gezonde volwassenen verlaagde de orale toediening van Numient na een vetrijke, calorierijke maaltijd de C_{max} van levodopa met 21%, terwijl over het geheel genomen de absorptie van levodopa (AUC_{inf}) vergelijkbaar was (13% toename) met de absorptie die in de nuchtere toestand werd waargenomen (zie rubriek 5.2). Toediening met een vetrijke, calorierijke maaltijd kan de absorptie van levodopa met maximaal 2 uur vertragen (zie rubriek 4.2).

Na toediening van de inhoud van de harde capsule met gereguleerde afgifte over een kleine hoeveelheid (bijv. 2 eetlepels) zacht voedsel zoals appelmoes, yoghurt of pudding gestrooid, was de snelheid en mate van absorptie van levodopa vergelijkbaar met die in de nuchtere toestand.

Levodopa vecht met bepaalde aminozuren voor het transport, daarom kunnen eiwitrijke maaltijden de absorptie van levodopa belemmeren.

Effect van levodopa en carbidopa op het metabolisme van andere geneesmiddelen:

Remmende of inducerende effecten van levodopa en carbidopa zijn niet onderzocht.

4.6 vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van levodopa/carbidopa bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Numient wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Carbidopa wordt in rattenmelk uitgescheiden, maar het is niet bekend of carbidopa of de metabolieten ervan in menselijke moedermelk worden uitgescheiden. In één studie van een moeder met de ziekte van Parkinson die borstvoeding gaf, werd de uitscheiding van levodopa in menselijke melk gemeld. Er is onvoldoende informatie over de effecten van levodopa/carbidopa of de metabolieten ervan op pasgeborenen/zuigelingen. Borstvoeding geven moet worden gestaakt tijdens behandeling met Numient.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van levodopa of carbidopa op de menselijke vruchtbaarheid. Effecten van levodopa op de vruchtbaarheid werden beoordeeld in studies met muizen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Levodopa kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen zoals slaperigheid en duizeligheid die gemeld zijn met de levodopa/carbidopa-capsule met gereguleerde afgifte van kunnen bij sommige patiënten de rijvaardigheid of het bedienen van machines beïnvloeden.

Patiënten die met de levodopa/carbidopa-capsules met gereguleerde afgifte worden behandeld en slaperigheid en/of plotselinge slaapepisoden vertonen moeten worden geïnformeerd af te zien van autorijden of deel te nemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid hen zelf of anderen in gevaar brengt voor ernstig letsel of de dood (zoals het bedienen van machines), tot deze terugkerende episoden en slaperigheid zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met Numient waren misselijkheid, dat zich bij ongeveer 12% van alle patiënten voordeed; duizeligheid, hoofdpijn en dyskinesie, die zich elk bij ongeveer 8% van alle patiënten voordeed; en slapeloosheid, die zich bij ongeveer 6% van alle patiënten voordeed. Ernstige voorvallen van gastro-intestinale bloedingen (soms) en van allergische oedeem (soms) werden gemeld in de klinische studies met Numient. Een symptoomcomplex dat lijkt op maligne antipsychoticasyndroom en rabdomyolyse kan optreden met de levodopa/carbidopa-capsules, hoewel er geen gevallen zijn geïdentificeerd in klinische studies met Numient.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC, *system organ class*) en frequentie (tabel 3). De frequenties werden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3. Bijwerkingen

	Bijwerkingen waargenomen in de klinische ontwikkeling van Numient			
Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend ^{a)}
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Melanoom (zie rubriek 4.4)	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Anemie	Agranulocytose, trombocytopenie, leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsverlies	Verminderde eetlust, gewichtstoename	
Psychische stoornissen		Cognitieve stoornissen, verwardheid, hallucinatie, depressie (zie rubriek 4.5), angst, abnormale dromen, slapeloosheid	Psychotische episode, stoornissen in de impulscontrole (zie rubriek 4.4), agitatie	Zelfmoordpoging (zie rubriek 4.4), desoriëntatie, dopamine-dysregulatiesyndroom, euforie, verhoogd libido
Zenuwstelselaandoeningen		Dystonie (on/off), chorea, dyskinesie, slapeloosheid, gangstoornissen, duizeligheid, verergering van de ziekte van Parkinson, paresthesie, hoofdpijn, tremor	Stuiprekkingen, plotseling opkomen van slaap (zie rubriek 4.4), trismus, rusteloze benen-syndroom	Maligne antipsychotica-syndroom (zie rubriek 4.3 en 4.4), ataxie
Oogaandoeningen			Wazig zien, dubbelzien, mydriasis,	Oculogyrische crises, activatie van latent syndroom van Horner, blefarospasme
Hartaandoeningen		Hartritme-stoornissen ^{b)} (zie rubriek 4.4)	Hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4 en 4.9), hypertensie (zie rubriek 4.5)	Syncope, tromboflebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu		Abnormaal ademhalingspatroon, heesheid

	Bijwerkingen waargenomen in de klinische ontwikkeling van Numient			
Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend^{a)}
Maag- darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Buikpijn, constipatie, diarree, droge mond, braken	Gastro- intestinale bloeding, maagzweer (zie rubriek 4.4), dysfagie, dyspepsie, dysgeusie, glossodynie, winderigheid	Donker speeksel, bruxisme, hikken, sialorroe
Huid- en onderhuidaandoeningen		Opvliegers, hyperhidrose, huiduitslag (zie rubriek 4.3)	Allergisch oedeem, pruritus (zie rubriek 4.3)	Henech- Schenlein- purpura, urticaria (zie rubriek 4.3), haaruitval, exantheem, donker transpiratievocht
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spijerkrampen		
Nier- en urine- wegaandoeningen			Urineretentie	Donkere urine, urine- incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Vallen, perifeer oedeem, niet- cardiale pijn op de borst, asthenie, vermoeidheid	Malaise	
Onderzoeken			Verhoogde ASAT, ALAT, LDH, bilirubine, bloedsuiker, creatinine, urinezuur; lagere waarden voor hemoglobine en hematocriet; bloed in urine	Verhoogd ureumgehalte, alkalische fosfatase, positieve Coombs-testen, leukocyten en bacteriën in de urine

a) Bijwerkingen niet waargenomen in de klinische ontwikkeling van Numient maar zijn gemeld met andere geneesmiddelen met levodopa/carbidopa.

b) Combinatieterm die atriumfibrillatie, atriale flutter, atrioventriculair blok, bundeltakblok, sick sinus syndroom, bradycardie en tachycardie omvat.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Plotseling opkomen van slaap

Numient is in verband gebracht met slaperigheid en is zeer zelden in verband gebracht met extreme slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.

Impulscontrolestoornissen

Gokstoornis, toegenomen libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgeven of kopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen met levodopa (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumwaarden

Gevalen van ten onrechte gediagnosticeerde feochromocytoom bij patiënten die behandeld werden met levodopa/carbidopa zijn zeer zelden gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de plasma- en urineniveaus van catecholaminen en hun metabolieten bij patiënten die worden behandeld met levodopa of levodopa/carbidopa.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

De acute symptomen van een overdosis levodopa/DDC-remmer kunnen worden verwacht voort te vloeien uit dopaminerge overstimulatie. Doseringen van een paar gram kunnen leiden tot CZS-stoornissen, met een toenemende kans op een cardiovasculair stoornis (zoals hypotensie, sinus-tachycardie) en ernstiger psychiatrische problemen bij hogere doseringen. Een overdosis van levodopa kan leiden tot systemische complicaties, secundair aan dopaminerge overstimulatie.

Behandeling

Behandeling van een acute overdosis van levodopa/DDC-preparaten is hetzelfde als behandeling van een acute overdosis van levodopa. Pyridoxine is niet doeltreffend bij het omkeren van de werking van dit combinatiegeneesmiddel. Elektrocardiografische controle moet worden ingevoerd en de patiënt moet nauwlettend op het ontwikkelen van aritmieën worden geobserveerd. Geef, indien nodig, passende antiaritmische behandeling. De verdere behandeling is zoals klinisch geïndiceerd of zoals wordt aanbevolen door het nationale antigifcentrum, wanneer beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiparkinsongeneesmiddelen, dopaminergica, ATC-code: N04BA02

Werkingsmechanisme

Levodopa is een voorloper van dopamine, en wordt gegeven als een substitutietherapie voor dopamine bij de ziekte van Parkinson. Carbidopa is een perifere aromatische-aminozuur-decarboxylaseremmer. Het voorkomt het metabolisme van levodopa tot dopamine in de perifere circulatie, zodat een groter gedeelte van de dosis de hersenen bereikt, waar dopamine zijn therapeutische effecten uitoefent. Er kan een lagere dosis levodopa worden gebruikt als het samen met carbidopa wordt toegediend, waardoor de incidentie en ernst van perifere bijwerkingen wordt verminderd.

Farmacodynamische effecten

Wanneer levodopa oraal wordt toegediend, wordt het snel in extracerebraal weefsel gedecarboxyleerd tot dopamine, zodat slechts een klein gedeelte van een gegeven dosis onveranderd naar het centrale zenuwstelsel wordt vervoerd. Om deze reden zijn er hoge doses nodig voor een voldoende therapeutisch effect en deze kunnen vaak gepaard gaan met misselijkheid en andere bijwerkingen, waarvan sommige te wijten zijn aan het dopamine dat in extracerebrale weefsels wordt gevormd.

Carbidopa remt de decarboxylatie van perifeer levodopa. Het gaat niet door de bloed-hersenbarrière en heeft geen effect op het metabolisme van levodopa in het centraal zenuwstelsel. Omdat de decarboxylaseremmende activiteit beperkt is tot extracerebrale weefsels, zorgt het toedienen van carbidopa met levodopa ervoor dat er meer levodopa beschikbaar is voor levering aan de hersenen. Het toevoegen van carbidopa aan levodopa vermindert de perifere effecten (misselijkheid, braken) als gevolg van decarboxylatie van levodopa; carbidopa vermindert echter niet de bijwerkingen als gevolg van de centrale effecten van levodopa.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Levodopa-naïeve patiënten met de ziekte van Parkinson APEX-PD

De werkzaamheid van Numient bij patiënten met vroege ziekte van Parkinson werd vastgesteld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie met vaste dosis en parallelle groepen gedurende 30 weken bij 381 patiënten die een mediane ziekteduur van 1 jaar hadden en beperkte of geen voorafgaande blootstelling aan levodopa en dopamine-agonisten. Patiënten bleven gelijktijdig antiparkinsongeneesmiddel gebruiken. Geschikte patiënten werden gerandomiseerd (1:1:1:1) naar placebo of één van drie vaste doseringen van levodopa/carbidopa van 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg, of 390 mg/97,5 mg, driemaal daags. Patiënten mochten geen supplementaire levodopa of catechol-O-methyltransferase (COMT-) remmers ontvangen. Patiënten die levodopa/carbidopa-capsule met gereguleerde afgifte ontvingen, begonnen de behandeling met 95 mg levodopa/23,75 mg carbidopa driemaal daags (t.i.d.). De dosis werd vanaf dag 4 verhoogd en de hoogste streefdosis (390 mg levodopa/97,5 mg carbidopa t.i.d.) werd bereikt op dag 22.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de scores op de *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) deel II (activiteiten van het dagelijks leven) plus deel III (motorische score) in week 30 of bij voortijdige beëindiging. Elk van de drie behandelingen met levodopa/carbidopa met gereguleerde afgifte was statistisch gezien significant superieur aan placebo in de primaire uitkomstmaat (Tabel 4).

Tabel 4: Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in UPDRS-scores deel II plus deel III in week 30 (of bij voortijdige beëindiging) bij levodopa-naïeve patiënten met de ziekte van Parkinson (APEX-PD)

Behandeling	Uitgangswaarde ^{b)}	Gemiddelde UPDRS-score ^{a)} (deel II en deel III)	
		Week 30 (of bij voortijdige beëindiging)	Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in week 30 (of bij voortijdige beëindiging) ^{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) Voor de UPDRS betekent een hogere score een ernstiger beperking

b) Alle waarden zijn gebaseerd op 361 patiënten uit de 'Intent-to-Treat'-populatie met geldige waarden bij het einde van de studie

c) Negatieve getallen geven een verbetering aan vergeleken met de uitgangswaarde

d) Driemaal per dag

e) P-waarde is kleiner dan 0,05 versus placebo

Patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson

De werkzaamheid en veiligheid van Numient bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson zijn beoordeeld in 2 dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies: parallelstudie ADVANCE-PD (studie IPX066-B09-02; 22 weken) en cross-overstudie ASCEND-PD (studie IPX066-B-09-06 deel 1; 11 weken).

In beide studies was het primaire eindpunt het percentage "off"-tijd gedurende de wakkere uren. De belangrijkste secundaire eindpunten waren onder meer "off"-tijd, "on"-tijd zonder hinderlijke dyskinesie en UPDRS-scores deel II-III. In de ADVANCE-PD-studie werd de *Clinical Global Impression of Change* (klinische globale indruk van verandering) ook beoordeeld.

ADVANCE-PD

De ADVANCE-PD-studie was een 22 weken durend onderzoek dat bestond uit een dosisaanpassing van de behandeling met levodopa/carbidopa met directe afgifte van 3 weken voorafgaand aan een 6 weken durende conversie naar Numient. Daarna werden patiënten gerandomiseerd naar een dubbelblinde, 13 weken durende gerandomiseerde periode met ofwel geoptimaliseerde behandeling met directe afgifte levodopa/carbidopa of Numient. In totaal 471 opgenomen patiënten onderhielden een stabiele behandeling met ten minste 400 mg per dag levodopa vóór het begin van de studie. De dosering van gelijktijdige antiparkinsongeneesmiddelen werd stabiel gehouden. Patiënten mochten geen extra levodopa/carbidopa of geneesmiddelen met catechol-O-methyltransferase (COMT-)remmer ontvangen gedurende de studie. In totaal werden 393 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,2 jaar; 65% mannelijke patiënten) gerandomiseerd.

ASCEND-PD

De ASCEND-PD-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over studie met 2 behandelingen en 2 perioden waarbij 110 patiënten werden opgenomen op een stabiele behandeling met levodopa/carbidopa/entacapon (LCE) met ten minste 400 mg per dag levodopa. De minimale doseringsfrequentie was vier maal per dag gedurende ten minste 4 weken na de start van de studie. Gelijktijdige antiparkinsongeneesmiddelen werden stabiel gehouden tijdens de studie. LCE-behandeling werd omgezet naar Numient gedurende een periode van 6 weken. Na deze dosisconversie werden 91 patiënten (gemiddelde leeftijd: 64,1 jaar; 75% mannelijke patiënten) in de studie gerandomiseerd om Numient te ontvangen, gevolgd door pre-studie-LCE of visa versa. Alle werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op 84 patiënten die de studie voltooiden met uitzondering van gegevens uit patiëntdagboeken die gebaseerd zijn op 83 patiënten. Elke dubbelblinde studieperiode duurde 2 weken. Tussen deze perioden werden alle patiënten gedurende 1 week behandeld met open-label Numient.

De meest frequent vastgelegde gelijktijdige geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson bij gerandomiseerde patiënten waren dopamine-agonisten (64%) en MAO-remmers (37%).

Resultaten

De belangrijkste studieresultaten zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Belangrijkste studieresultaten bij gevorderde ziekte van Parkinson

Studie	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (cross-over)	
Aantal patiënten				
N opgenomen	471		110	
N in conversie	450		110	
N gerandomiseerd	393		91	
N voltooid	368		84	
Kenmerken van gerandomiseerde patiënten				
Leeftijd [jaren (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Duur PD [jaren (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Resultaten				
Studiegroepen	Numient	IR L-dopa	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dosis (mg), mediaan (bereik)	1.330 (570; 5.390)	600 (400; 2.000)	1.495 (735; 4.900)	600 (400; 1.600)
Percentage “off”-tijd*				
Uitgangswaarde, gemiddelde	36,9%	36,0%	36,1%	
Eindpunt, gemiddelde	23,8%	29,8%	24,0%	32,5%
Verschil (95%-BI)	-5,8% (-8,8; -2,7)		-8,6% (-12,4; -4,7)	
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
“Off”-tijd (uren)*				
Uitgangswaarde, gemiddelde	6,1	5,9	5,9	
Verandering bij het eindpunt	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Verschil (95%-BI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-waarde	< 0,0001		< 0,0001	
“On”-tijd zonder hinderlijke dyskinesie (uren)*				
Uitgangswaarde, gemiddelde	10,0	10,1	9,8	
Verandering bij het eindpunt	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Verschil (95%-BI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-waarde	0,0002		< 0,0001	
UPDRS-II score				
Uitgangswaarde, gemiddelde	32,3	32,4	32,0	
Verandering bij het eindpunt	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Verschil (95%-BI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-waarde	< 0,0001		0,0233	
Responder analyses				
≥1 uur verbetering in “off”-tijd (95%-BI)	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-waarde	< 0,0001		0,0094	
CGI-C veel verbeterd (95%-BI)	40,0% (33,2; 46,8)	13,7% (8,8; 18,6)	n.v.t.	n.v.t.
p-waarde	< 0,0001		n.v.t.	

Afkortingen: CGI-C: clinical global impression of change from baseline (klinische globale indruk van verandering ten opzichte van de uitgangswaarde); BI: betrouwbaarheidsinterval; IR: immediate release (directe afgifte); LCE: Levodopa/Carbidopa/Entacapone; L-dopa†:

Levodopa/Carbidopa; LS: kleinste kwadraten; PD: Parkinson's disease (ziekte van Parkinson); SD: standaarddeviatie; n.v.t.: niet van toepassing.

*In de ADVANCE-PD-studie werd een analyse van covariantie (ANCOVA) model voor eind van het onderzoek gebruikt met behandeling en centra als de hoofdeffecten en interactieterm voor behandeling per centrum en uitgangswaarde als covariantie.

Gegevens in de ADVANCE-PD-studie werden geanalyseerd met behulp van een standaard analyse met gemengd model van variantie. Behandeling, volgorde en periode werden opgenomen als vaste effecten, intra- en interproefpersoonfactoren werden opgenomen als willekeurige effecten. Er was geen bewijs van effecten van periode, volgorde/'carry-over' in de ASCEND-PD-studie (p-waarden allen > 0,10).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Numient in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van idiopathische ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

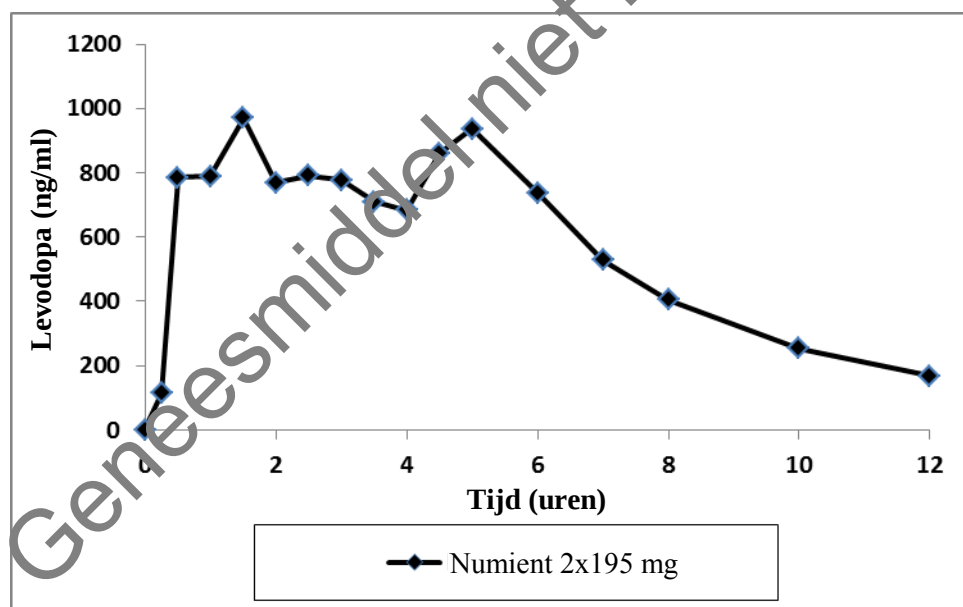
5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Levodopa

De farmacokinetiek van Numient werd beoordeeld na enkelvoudige doseringen bij gezonde proefpersonen en na enkelvoudige en meerdere doseringen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen na orale toediening van 2 capsules Numient 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa is weergegeven in afbeelding 1.

Afbeelding 1: Gemiddelde concentratie-tijdprofielen voor plasmaconcentraties van levodopa bij 22 volwassenen na een enkelvoudige orale dosis van 2 capsules Numient 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa



De biologische beschikbaarheid van levodopa van Numient bij patiënten was ongeveer 70% in vergelijking met levodopa/carbidopa met directe afgifte. Bij vergelijkbare doseringen resulteerde Numient in een piekconcentratie van levodopa (C_{max}) die 30% is van de piekconcentratie van levodopa/carbidopa met directe afgifte. Na een initiële piek na ongeveer één uur, bleven de plasmaconcentraties gedurende ongeveer 4 tot 5 uur stabiel voordat ze daalden. Piekplasmaconcentraties werden bereikt na ongeveer 4,5 uur. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson was de farmacokinetiek van een meervoudige dosering vergelijkbaar met de

farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis, d.w.z., er was minimale ophoping van levodopa uit levodopa/carbidopa met geregleerde afgifte.

Na meervoudige dosering bij patiënten had levodopa/carbidopa met geregleerde afgifte minder schommelingen in de plasmaconcentratie van levodopa met een piek-dalfluctuatie-index van 1,5 met minimale ophoping van levodopa.

Carbidopa

Na orale dosering van levodopa/carbidopa met geregleerde afgifte trad de maximale concentratie op na ongeveer 3,5 uur. De biologische beschikbaarheid van carbidopa van dit geneesmiddel, in vergelijking met tabletten met levodopa en carbidopa met directe afgifte, was ongeveer 50%.

Effect van voedsel:

Bij gezonde volwassenen verminderde orale toediening van levodopa/carbidopa met geregleerde afgifte na een vetrijke, calorierijke maaltijd de C_{max} van levodopa met 21%. De mate van absorptie van levodopa (AUC_{inf}) was vergelijkbaar (13% toename) met die in de nuchtere toestand. Toediening met een vetrijke, calorierijke maaltijd vertraagt de absorptie van levodopa met maximaal 2 uur.

Na toediening van de inhoud van de harde capsule met geregleerde afgifte over een kleine hoeveelheid zacht voedsel zoals appelmoes gestrooid, was de snelheid en mate van absorptie van levodopa vergelijkbaar met die in de nuchtere toestand.

Levodopa vecht met bepaalde aminozuren voor het transport, daarom kunnen eiwitrijke maaltijden de absorptie van levodopa belemmeren.

Distributie

Levodopa

Levodopa is slechts voor een klein deel aan plasma-eiwitten gebonden (10-30%). Levodopa passeert de bloed-hersenbarrière door actieve transporters voor grote neutrale aminozuren.

Carbidopa

Carbidopa is voor ongeveer 36% gebonden aan plasma-eiwitten. Carbidopa passeert de bloed-hersenbarrière niet bij klinisch relevante doseringen.

Biotransformatie

Levodopa

Levodopa wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot diverse metabolieten. De twee belangrijkste metabolische paden zijn decarboxylatie door dopa-decarboxylase (DDC) en O-methylatie door catechol-O-methyltransferase (COMT). Onveranderd levodopa bedraagt minder dan 10% van de totale uitscheiding in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd van levodopa in de eindfase, het actieve deel van antiparkinsonactiviteit, is ongeveer 2 uur in aanwezigheid van carbidopa.

Carbidopa

Carbidopa wordt gemetaboliseerd tot twee belangrijke metabolieten: α -methyl-3-methoxy-4-hydroxyfenylpropionzuur en α -methyl-3, 4-dihydroxyfenylpropionzuur. Deze twee metabolieten worden voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden of als glucuronide. Onveranderd carbidopa bedraagt minder dan 30% van de totale uitscheiding in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd van carbidopa in de eindfase is ongeveer 2 uur.

Lineariteit van de dosis

Numient toont dosisafhankelijke farmacokinetiek voor zowel carbidopa als levodopa over het dosissterktebereik van levodopa van 95 mg tot 245 mg.

Nierinsufficiëntie

Renale uitscheiding van intact levodopa is goed voor slechts ongeveer 10% van de klaring. Verminderde nierfunctie hoeft daarom slechts een gering effect te hebben op blootstelling aan levodopa. Levodopa/carbidopa met gereguleerde afgifte moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies over de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Levodopa/carbidopa met gereguleerde afgifte moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies over de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa voor toediening als Numient bij kinderen.

Ouderen

In de farmacokinetisch studies die zijn uitgevoerd bij patiënten na een enkelvoudige dosis van Numient, nam de systemische blootstelling aan levodopa over het algemeen toe met toenemende leeftijd, met AUC-waarden die gemiddeld ongeveer 15% hoger zijn bij ouderen (≥ 65 jaar) dan bij jongere proefpersonen (< 65 jaar).

Geslacht

Levodopa

Na een enkelvoudig dosis van Numient bij patiënten met de ziekte van Parkinson was de AUC en $C_{\max}$ van levodopa in het plasma hoger bij vrouwen dan bij mannen (gemiddeld 37% voor AUC en 35% voor $C_{\max}$). Deze verschillen worden voornamelijk verklaard door het lagere lichaamsgewicht van vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxiciteit

Zowel levodopa als combinaties van carbidopa en levodopa hebben geleid tot viscerale en skeletmisvormingen bij konijnen.

Er werden geen effecten waargenomen op mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen in toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen bij muizen, ratten of apen met alleen levodopa, of in combinatie met carbidopa. Het is echter aangetoond dat levodopa een lichte invloed heeft op het paringsgedrag bij mannelijke ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Cellulose, microkristallijn
Mannitol
Wijnsteenzuur
Ethylcellulose
Hypromellose
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumlaurylsulfaat
Povidon
Talk
Methacrylzuur – methylmethacrylaat copolymeren (1:1)
Methacrylzuur – methylmethacrylaat copolymeren (1:2)
Tri-ethylcitraat
Croscarmellosextrakt
Magnesiumstearaat

Capsuleomhulsel:

Indigokarmijn (E132), lakverf
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Gelatine

Inkt:

SB-6018 blauwe inkt
Schellak (E904)
Propyleenglycol
Indigokarmijn (E132), lakverf

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

90 dagen na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige, witte fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met polypropyleen schroefdop. Er zit een droogmiddel in de fles.

Eén fles met 25, 100 of 240 harde capsules met geregleerde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Numient 95 mg/23,75 mg harde capsules met geregleerde afgifte

EU/1/15/1044/001 (25 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/002 (100 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/003 (240 harde capsules met geregleerde afgifte)

Numient 145 mg/36,25 mg harde capsules met geregleerde afgifte

EU/1/15/1044/004 (25 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/005 (100 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/006 (240 harde capsules met geregleerde afgifte)

Numient 195 mg/48,75 mg harde capsules met geregleerde afgifte

EU/1/15/1044/007 (25 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/008 (100 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/009 (240 harde capsules met geregleerde afgifte)

Numient 245 mg/61,25 mg harde capsules met geregleerde afgifte

EU/1/15/1044/010 (25 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/011 (100 harde capsules met geregleerde afgifte)

EU/1/15/1044/012 (240 harde capsules met geregleerde afgifte)

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VERGIFFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BUISUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS/KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Numient 95 mg/23,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 145 mg/36,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 195 mg/48,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 245 mg/61,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
levodopa/carbidopa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 95 mg levodopa en 23,75 mg carbidopa (als monohydraat)
Elke capsule bevat 145 mg levodopa en 36,25 mg carbidopa (als monohydraat)
Elke capsule bevat 195 mg levodopa en 48,75 mg carbidopa (als monohydraat)
Elke capsule bevat 245 mg levodopa en 61,25 mg carbidopa (als monohydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

25 harde capsules met gereguleerde afgifte
100 harde capsules met gereguleerde afgifte
240 harde capsules met gereguleerde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken, niet kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Binnen 90 dagen na opening van de fles gebruiken.

Geopend:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Numient 95 mg/23,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/001 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/002 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/003 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

Numient 145 mg/36,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/004 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/005 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/006 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

Numient 195 mg/48,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/007 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/008 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/009 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

Numient 245 mg/61,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/010 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/011 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/012 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES/HDPE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Numient 95 mg/23,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 145 mg/36,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 195 mg/48,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Numient 245 mg/61,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
levodopa/carbidopa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 95 mg levodopa en 23,75 mg carbidopa (als monohydraat)
Elke capsule bevat 145 mg levodopa en 36,25 mg carbidopa (als monohydraat)
Elke capsule bevat 195 mg levodopa en 48,75 mg carbidopa (als monohydraat)
Elke capsule bevat 245 mg levodopa en 61,25 mg carbidopa (als monohydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

25 harde capsules met gereguleerde afgifte
100 harde capsules met gereguleerde afgifte
240 harde capsules met gereguleerde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Heel doorslikken, niet kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Binnen 90 dagen na opening van de fles gebruiken.
Geopend:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Amneal Pharma logo

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Numient 95 mg/23,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/001 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/002 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/003 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

Numient 145 mg/36,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/004 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/005 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/006 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

Numient 195 mg/48,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/007 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/008 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/009 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

Numient 245 mg/61,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
EU/1/15/1044/010 (25 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/011 (100 harde capsules met gereguleerde afgifte)
EU/1/15/1044/012 (240 harde capsules met gereguleerde afgifte)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Numient 95 mg/23,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Numient 145 mg/36,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Numient 195 mg/48,75 mg harde capsules met gereguleerde afgifte

Numient 245 mg/61,25 mg harde capsules met gereguleerde afgifte
Levodopa/Carbidopa

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Numient en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is numient en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Numient bevat twee verschillende geneesmiddelen die levodopa en carbidopa heten in één harde capsule.

- levodopa verandert in uw hersenen in een stof die 'dopamine' heet. Het dopamine helpt bij het verbeteren van de symptomen van uw ziekte van Parkinson.
- carbidopa behoort tot een groep geneesmiddelen die 'aromatische-aminozuur-decarboxylaseremmers' heten. Het helpt levodopa om effectiever te werken door het vertragen van de snelheid waarmee levodopa in uw lichaam wordt afgebroken.

Numient wordt gebruikt om de symptomen van de ziekte van Parkinson bij volwassenen te verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u Numient niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6);
- U heeft nauwekamerhoekglaucoom (een oogaandoening);
- U heeft feochromocytroom (een zeldzame tumor van de bijnier);
- U neemt bepaalde geneesmiddelen in voor het behandelen van depressie (niet-selectieve monoamino-oxidaseremmers - MAO-remmers). U moet ten minste twee weken vóór u begint met Numient stoppen met het gebruik van deze geneesmiddelen (zie ook onder '**Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**');
- U heeft ooit maligne antipsychoticasyndroom gehad (MAS -een zeldzame ernstige reactie op geneesmiddelen die worden gebruikt om ernstige psychische stoornissen te behandelen);
- U heeft ooit niet-traumatische rhabdomyolyse gehad (een zeldzame spieraandoening).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u een van de volgende klachten heeft, heeft gehad, of ontwikkeld:

- plotselinge slaapaanvallen of soms erg slaperig voelen
- elke vorm van een ernstige psychische stoornis, zoals psychose
- gevoelens van depressie, zelfmoordgedachten of ongewone veranderingen in uw gedrag
- tremors, rusteloosheid (agitatie), verwarring, koorts, snelle pols of grote schommelingen in uw bloeddruk, of merkt dat uw spieren erg stijf worden of heftig schokken. Als dat optreedt **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**
- een oogaandoening die chronische openkamerhoekglaucoom heet, omdat uw dosis mogelijk moet worden aangepast en de druk in uw ogen mogelijk moet worden gecontroleerd
- melanoom of een verdachte huidlaesie
- een hartaanval, problemen met de hartslag, circulatie of ademen
- nier- of leverproblemen
- een zweer in uw spijsverteringsorgaan (een zogenaamde 'peptische zweer' of 'maagzweer')
- een endocriene ziekte (hormoonziekte)
- bronchiaal astma
- vormen van obsessief gedrag
- convulsies
- lage bloeddruk of een duizelig gevoel als u opstaat
- nieuwe of toegenomen abnormale bewegingen van het lichaam (dyskinesie)

Neem voordat u Numient inneemt contact op met uw arts of apotheker als u niet zeker weet of een van het bovenstaande op u van toepassing is.

Als u een operatie moet ondergaan, licht dan uw arts in dat u Numient gebruikt.

Impulscontrolestoornissen

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger bemerkt dat u aandrang of onbedwingbare verlangens ontwikkelt om u te gedragen op een manier die ongebruikelijk voor u is of u kunt de drang, impuls of verleiding niet weerstaan om bepaalde activiteiten die uzelf of anderen kunnen schaden, uit te voeren. Deze gedragingen worden impulscontrolestoornissen genoemd en kunnen verslavend gokken, overmatig eten of uitgaven doen, een abnormaal hoge geslachtsdrift (seksuele lust) of een toename van seksuele gedachten of gevoelens omvatten. Uw arts moet misschien uw behandelingen herzien.

Tests

Uw hart, lever, nieren en bloedcelfuncties moeten tijdens langdurige behandeling met geneesmiddelen die levodopa/carbidopa bevatten, misschien worden gecontroleerd. Als u bloed- of urineonderzoek

moet ondergaan, vertel de arts of verpleegkundige dan dat u Numient inneemt. Dit is omdat het geneesmiddel de resultaten van sommige tests kan beïnvloeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Numient wordt niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Numient bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Numient nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat andere geneesmiddelen de manier waarop Numient werkt kunnen beïnvloeden.

Neem Numient niet in als u in de afgelopen 14 dagen een geneesmiddel heeft ingenomen voor het behandelen van depressie dat een 'niet-selectieve monoamino-oxidaseremmer' (MAO-remmer) is. Deze geneesmiddelen zijn onder andere isocarboxazid en fenelzine. Als dit op u van toepassing is, neem Numient dan niet in en vraag uw arts of apotheker om advies.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u de volgende geneesmiddelen inneemt:

- Andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson, zoals 'anticholinergica' (bijv. orfenadrine, trihexyfenidyl), selectieve MAO-B-remmers (bijv. selegiline en rasagiline), en een 'COMT-remmer' (bijv. entacapon)
- Ferrosulfaat (gebruikt voor het behandelen van anemie door te weinig ijzer in het bloed). Levodopa/carbidopa kunnen het moeilijker maken voor uw lichaam om ijzer te gebruiken. Neem daarom Numient en ijzersupplementen of multivitaminen met ijzer niet tegelijkertijd in. Nadat u één van deze inneemt, wacht dan ten minste 2 tot 3 uur voordat u de andere inneemt
- Fenothiazines - zoals chloorpromazine, promazine en prochloroperazine (gebruikt voor de behandeling van psychische aandoeningen)
- Benzodiazepines zoals alprazolam, diazepam en lorazepam, die worden gebruikt voor de behandeling van angst
- Tricyclische antidepressiva (TCA's; gebruikt om depressie te behandelen)
- Papaverine (gebruikt voor het verbeteren van de bloedtoevoer in het lichaam)
- Behandeling voor hoge bloeddruk (hypertensie)
- Fenytoïne dat wordt gebruikt voor de behandeling van stuipen (convulsies)
- Isoniazide dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose
- Dopamine-antagonisten die worden gebruikt om psychische stoornissen, misselijkheid en braken te behandelen

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Een vetrijke, calorierijke maaltijd vertraagt de absorptie van levodopa met twee uur. Als uw voeding veel eiwit bevat (vlees, ei, melk, kaas), dan kan Numient misschien niet zo goed werken als het zou moeten. Vermijd het innemen van uw capsules tegelijk met het consumeren van een vetrijke of eiwitrijke maaltijd.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Numient wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Uw arts kan echter beslissen om u Numient te geven als het verwachte voordeel van de behandeling opweegt tegen de mogelijke risico's voor het ongeboren kind.

Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Numient.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Numient kan slaperigheid (overmatige sufheid) en plotselinge slaapaanvallen veroorzaken. U mag daarom niet autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid uzelf of anderen in gevaar kan brengen voor ernstig letsel of de dood (zoals het bedienen van machines), tot deze terugkerende episodes en slaperigheid zijn verdwenen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

- Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Uw arts zal u precies vertellen hoeveel capsules Numient u elke dag moet innemen
- Als u nooit eerder levodopa heeft gehad, is de gebruikelijke aanvangsdosis voor Numient één capsule van 95 mg driemaal daags, gedurende drie dagen. Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, kan uw arts uw dosis op dag 4 verhogen.
- Als u eerder levodopa heeft gehad, zal uw arts de passende aanvangsdosis bepalen op basis van uw huidige levodopa-dosis.
- Numient moet ongeveer elke 6 uur worden ingenomen niet meer dan 5 maal per dag
- Neem dit geneesmiddel in via de mond met een glas water. **U moet** uw capsules heel doorslikken. **De capsules niet** breken, pletten of erop kauwen.
- Als u moeite heeft met het slikken van een capsule, kan dit geneesmiddel ook worden toegediend door de capsule voorzichtig open te maken en de gehele inhoud op een kleine hoeveelheid (bijv. 2 eetlepels) zacht voedsel zoals appelmoes, yoghurt of pudding te strooien. Het mengsel geneesmiddel/voedsel niet verwarmen en de inhoud van de capsule niet op heet voedsel strooien. Slik het mengsel van geneesmiddel/voedsel volledig en onmiddellijk door zonder te kauwen en bewaar het niet voor later gebruik.
- Neem de capsules met regelmatige tussenpozen in volgens de instructies van uw arts.
- Verander de tijden waarop u uw capsules inneemt niet of gebruik geen andere geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson zonder eerst uw arts te raadplegen. U mag geen Numient-capsules innemen met tussenpozen van minder dan 4 uur.
- Numient kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Neem uw capsules niet met een vetrijke of eiwitrijke maaltijd in, omdat dit de tijd voordat het geneesmiddel werkt zal vertragen.
Praat met uw arts of apotheker als u denkt dat het effect van Numient te sterk is of te zwak, of als u mogelijke bijwerkingen ervaart.
- Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, kan uw arts dan uw dosis ofwel verhogen ofwel verlagen en uw doseringsfrequentie aanpassen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen (of iemand heeft het per ongeluk ingeslikt), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. In geval van een overdosis, kunt u zich in de war of geagiteerd voelen, en uw hartslag kan sneller of langzamer dan normaal zijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem het dan in zodra u het zich herinnert, tenzij het bijna tijd is om de volgende dosis in te nemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de resterende doses op het juiste tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van uw dosis Numient of verander uw dosis niet zonder eerst met uw arts te overleggen, zelfs als u zich beter voelt.

Stop niet plotseling met het innemen van Numient

Dit kan tot spierproblemen, koorts en psychische veranderingen leiden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u last krijgt van een van de volgende symptomen tijdens uw behandeling met Numient, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts:**

- Bloedingen in uw maag of darmen, zichtbaar als bloed in uw ontlasting of donkere ontlasting.
- Een allergische reactie, waarvan de tekenen kunnen zijn galbulten (netelroos), jeuk, huiduitslag, zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel. Dit kan leiden tot problemen met ademen of slikken.
- Uw spieren kunnen erg stijf worden of heftig schokken, u krijgt tremoren, agitatie, verwarring, koorts, snelle puls of grote schommelingen in uw bloeddruk. Dit kunnen symptomen zijn van het maligne antipsychoticasyndroom (MAS, een zeldzame ernstige reactie op geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van aandoeningen van het centraal zenuwstelsel) of rhabdomyolise (een zeldzame ernstige spieraandoening).

Andere mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak (kan optreden bij meer dan 1 op 10 mensen)

- Een neiging tot braken hebben (misselijkheid)

Vaak (kan optreden bij maximaal 1 op 10 mensen)

- Gewichtsafname
- Dingen zien of horen die er niet echt zijn, depressie, angst, slaperigheid (overmatige sufheid), moeite met het in slaap vallen/doorslapen, abnormale dromen, verwardheid, verminderd geheugen en verminderde denkvaardigheid
- Draaien en repeterende bewegingen of abnormale houding door onwillekeurige spiercontracties (dystonie), abnormale onwillekeurige bewegingen (dyskinesie) 'aan-uit'-fenomeen (de tijd waarop uw geneesmiddel werkt en dan niet langer meer werkt om uw symptomen onder controle te houden), verergering van de ziekte van Parkinson, afwijkend looppatroon,

- duizeligheid, overmatige sufheid, prikkelend of tintelend gevoel in uw armen en/of benen, tremor, hoofdpijn
- Onregelmatige hartslag
- Hoge bloeddruk, abnormale lage bloeddruk bij het opstaan
- Kortademigheid
- Buikpijn, obstipatie (verstopping), diarree, droge mond, braken
- Opvliegers, overmatig zweten, huiduitslag
- Spierkrampen
- Vallen
- Zwellen van de armen en/of benen
- Pijn op de borst niet als gevolg van hartziekte
- Verlies van kracht, vermoeidheid

Soms (kan optreden bij maximaal 1 op 100 mensen)

- Melanoom (een soort huidkanker)
- Anaemie (laag aantal rode bloedcellen)
- Verminderde eetlust, gewichtstoename
- Psychotische episode, agitatie
- Impulscontrolestoornis (zie hieronder)
- Plotselinge slaapaanvallen, rusteloze benensyndroom (onaangenaam gevoel in de benen met een drang om ze te bewegen), moeite met het openen van de mond, convulsies
- Dubbelzien, verwijde pupillen, wazig zien
- Bonzende hartslag
- Flauwvallen, bloedstolsel of ontsteking in een bloedvat
- Bloeden in de maag of darmen, maagzweer, moeite met slikken, indigestie (stoornis in de spijsvertering), ongewone smaak in de mond, brandend gevoel van de tong, overmatige winderigheid of gasvorming (flatulentie)
- Een allergische reactie, waaronder galbulten (netelroos), jeuk, huiduitslag, zwelling van uw gezicht, lippen, tong of keel, moeite met ademen of slikken, jeuk
- Niet in staat om te plassen
- Algemeen gevoel van ziek zijn (malaise)
- Toegenomen concentraties suiker, urinezuur en/of leverenzymen in het bloed
- Afwijkende uitslagen van nierfunctietesten en/of bloed in de urine

U kunt ook last krijgen van de volgende bijwerkingen:

- Niet in staat om de drang te weerstaan om iets te doen dat schadelijk zou kunnen zijn, wat kan bestaan uit:
 - Sterke aandrang om overmatig te gokken, ondanks ernstige gevolgen voor u persoonlijk, of voor de familie
 - Veranderde of verhoogde seksuele interesse en gedrag waar u of anderen zich grote zorgen over maken, zoals bijvoorbeeld een toegenomen geslachtsdrift
 - Onbeheersbaar overmatig winkelen of uitgeven
 - Eetaanvallen (grote hoeveelheden voedsel in een korte tijd eten) of dwangmatig eten (het eten van meer voedsel dan normaal is en meer dan nodig is om uw honger te stillen)

Vertel het aan uw arts als u last heeft van deze gedragingen. De arts zal altijd met u manieren bespreken om de symptomen te behandelen of te verminderen.

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld, maar de kans dat ze optreden is niet bekend:

- Laag aantal bloedcellen (witte bloedcellen, bloedplaatjes)
- Misbruik van bepaalde geneesmiddelen die worden gebruikt om de ziekte van Parkinson te behandelen
- Zelfmoordpoging, gedesoriënteerd gevoel, verhoogde seksuele gevoelens
- Ernstige langdurige abnormale oogbewegingen, syndroom van Horner (hangend ooglid, kleine pupil en verminderd zweten aan één kant van het gezicht), spiertrekkingen van het ooglid
- Abnormaal ademhalingspatroon

- Overmatig of donkergekleurd speeksel, tandenknarsen, de hik
- Haaruitval, huiduitslag (waaronder een donkere uitslag die Henoch-Schönlein-purpura heet), donkergekleurd zweet

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Binnen 90 dagen na opening van de fles gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn levodopa en carbidopa.
 - Elke 95 mg/23,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 95 mg levodopa en 23,75 mg carbidopa (als monohydraat).
 - Elke 145 mg/36,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 145 mg levodopa en 36,25 mg carbidopa (als monohydraat).
 - Elke 195 mg/48,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 195 mg levodopa en 48,75 mg carbidopa (als monohydraat).
 - Elke 245 mg/61,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte bevat 245 mg levodopa en 61,25 mg carbidopa (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, mannitol, wijnsteenzuur, ethylcellulose, hypromellose, natriumzetmeelglycolaat, natriumlaurylsulfaat, povidon, talk, methacrylzuur – methylmethacrylaat copolymeren (1:1), methacrylzuur – methylmethacrylaat copolymeren (1:2), tri-ethylcitraat, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.
- De stoffen in de harde capsule zijn indigokarmijn (E132) lakverf, geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171) en gelatine.
- De stoffen in de inkt zijn SB-6018 blauwe inkt, schellak (E904), propyleenglycol en indigokarmijn (E132) lakverf.

Hoe ziet Numient eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Numient is een harde capsule met gereguleerde afgifte.

95 mg/23,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Wit lichaam en een blauwe dop van 18×6 mm bedrukt met “IPX066” en “95” in blauwe inkt.

145 mg/36,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Lichtblauw lichaam en een blauwe dop van 19×7 mm bedrukt met “IPX066” en “145” in blauwe inkt.

195 mg/48,75 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Geel lichaam en een blauwe dop van 24×8 mm bedrukt met “IPX066” en “195” in blauwe inkt.

245 mg/61,25 mg harde capsule met gereguleerde afgifte

Blauw lichaam en een blauwe dop van 23×9 mm bedrukt met “IPX066” en “245” in blauwe inkt.

Numient capsules worden geleverd in plastic flessen met een droogmiddel en een plastic dop, verkrijgbaar in flessen van 25, 100 of 240 harde capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.