

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Numient 95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 245 mg/61,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver kapsel inneholder 95 mg levodopa og 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)

145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver kapsel inneholder 145 mg levodopa og 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)

195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver kapsel frisetting inneholder 195 mg levodopa og 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)

245 mg/61,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting

Hver kapsel inneholder 245 mg levodopa og 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se avsnitt 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel med modifisert frisetting, hard

95 mg/23,75 mg hard kapsel med modifisert frisetting

Hvit hoveddel og en blå hette på  $18 \times 6$  mm med IP×066 og 95 trykt med blått blekk.

145 mg/36,25 mg hard kapsel med modifisert frisetting

Lyseblå hoveddel og en blå hette på  $18 \times 7$  mm med IP×066 og 145 trykt med blått blekk.

195 mg/48,75 mg hard kapsel med modifisert frisetting

Gul hoveddel og en blå hette på  $24 \times 8$  mm med IP×066 og 195 trykt med blått blekk.

245 mg/61,25 mg hard kapsel med modifisert frisetting

Blå hoveddel og en blå hette på  $23 \times 9$  mm med IP×066 og 245 trykt med blått blekk.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av voksne pasienter med Parkinsons sykdom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Numient anbefales å doseres peroralt, omtrent hver 6. time. Det anbefales ikke å dosere dette legemidlet mer enn 5 ganger per dag.

Hver kapselstyrke kan brukes alene eller i kombinasjon med andre kapselstyrker etter behov. Bruk av dette legemidlet sammen med andre legemidler som inneholder levodopa har ikke blitt studert.

Ved initiering av behandling skal man følge doseanbefalingene og anpasse i henhold til klinisk respons.

#### *Startdose og titrering hos levodopa-naive pasienter*

Oppstartsdosen er én kapsel inneholdende 95 mg levodopa og 23,75 mg karbidopa tre ganger daglig (TID) de første tre dagene. Dette kan økes til én dose med en hard kapsel med modifisert frisetting som inneholder 145 mg levodopa og 36,25 mg karbidopa tre ganger daglig fra dag 4 av behandlingen.

Videre økninger skal individualiseres basert på klinisk respons. Den daglige dosen skal fastsettes med forsiktig titrering. Pasienten skal vedlikeholdes på den laveste dosen som kreves for å oppnå symptomatisk kontroll og for å minimere bivirkninger som dyskinesi og kvalme.

Det finnes begrenset med erfaring med en total daglig dose på mer enn 1170 mg med levodopa når det administreres til levodopa-naive pasienter.

#### *Bytte fra andre legemidler med umiddelbar frisetting av levodopa/dopa-dekarboksylase (DDC)-hemmer (karbidopa eller benserazid), til Numient*

Som resultat av Numients farmakokinetiske egenskaper, kan doser og doseringshyppighet av Numient ikke byttes direkte fra andre legemidler med umiddelbar frisetting av levodopa/DDC-hemmer (se avsnitt 5.2)

Når pasienter bytter fra legemiddel med umiddelbar frisetting av levodopa/DDC-hemmer, til Numient, anbefales retningslinjene for dosekonvertering som angis i tabell 1 for den innledende doseringen.

*Tabell 1: Retningslinjer for bytte fra legemidler med umiddelbar frisetting (IR) av levodopa/DDC-hemmer, til Numient hos pasienter med Parkinsons sykdom.*

| <b>Total daglig dose med levodopa fra levodopa/DDC-hemmer med umiddelbar frisetting (mg)</b> | <b>Startdose med Numient (levodopa i mg)</b> | <b>Foreslått total startdose med Numient</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 400 til 549                                                                                  | 855                                          | 3 harde kapsler 95 mg/23,75 mg TID           |
| 550 til 749                                                                                  | 1140                                         | 4 harde kapsler 95 mg/23,75 mg TID           |
| 750 til 949                                                                                  | 1305                                         | 3 harde kapsler 145 mg/36,25 mg TID          |
| 950 til 1249                                                                                 | 1755                                         | 3 harde kapsler 195 mg/48,75 mg TID          |
| ≥ 1250                                                                                       | 2340                                         | 4 harde kapsler 195 mg/48,75 mg TID          |
|                                                                                              | 2205                                         | eller<br>3 harde kapsler 245 mg/61,25 mg TID |

Når pasienter bytter fra levodopa/DDC-hemmer med umiddelbar frisetting pluss katekol-o-metyltransferase (COMT)-hemmer (som entakapon), til Numient, anbefales retningslinjene for dosekonvertering som angis i tabell 2 for den innledende doseringen.

Tabell 2: Retningslinjer for bytte fra levodopa/DDC-hemmer pluss katekol-o-metyltransferase (COMT)-hemmer (som entakapon) til Numient hos pasienter med Parkinsons sykdom

| Total daglig dose med levodopa (mg) fra levodopa/DDC-hemmer/entakapon | Total daglig startdose med Numient (levodopa i mg) | Foreslått startdose med Numient     |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 400 til 549                                                           | 1140                                               | 4 harde kapsler 95 mg/23,75 mg TID  |
| 550 til 749                                                           | 1470                                               | 2 harde kapsler 245 mg/61,25 mg TID |
| 750 til 949                                                           | 1755                                               | 3 harde kapsler 195 mg/48,75 mg TID |
| 950 til 1249                                                          | 2205                                               | 3 harde kapsler 245 mg/61,25 mg TID |
| ≥ 1250                                                                | 2940                                               | 4 harde kapsler 245 mg/61,25 mg TID |

Når pasienter bytter fra levodopa/DDC-hemmer til Numient, bør dosen justeres for å opprettholde tilstrekkelig symptomatisk kontroll. Doseringsfrekvensen kan endres fra tre ganger daglig til maksimalt fem ganger daglig dersom man ikke oppnår tilstrekkelig symptomatisk kontroll. I studier med pasienter med avansert Parkinsons sykdom finnes det begrensede data på bruk av doser over 2450 mg levodopa og 612,5 mg karbidopa, gitt som Numient.

Den endelige, totale dosen med levodopa fra Numient er omtrent dobbelt så høy som den endelige dosen med levodopa fra tabletter med umiddelbar frisetting, mens den endelige dosen med levodopa fra Numient er omtrent tre ganger så høy som den endelige dosen med levodopa fra kombinasjonen med levodopa/DDC-hemmer/entakapon.

*Spesifikt bytte fra andre legemidler med modifisert frisetting av levodopa/DDC-hemmer, til Numient*

For pasienter som for øyeblikket behandles med andre legemidler med modifisert frisetting av levodopa/DDC-hemmer, finnes det begrenset med informasjon om bytte til Numient. Den innledende totale daglige dosen med Numient som er beskrevet i tabell 1 ovenfor kan måtte senkes med omtrent 30 % for pasienter som bytter spesifikt fra legemidler med modifisert frisetting av levodopa/DDC-hemmer, til Numient.

#### Vedlikehold

Siden Parkinsons sykdom er progressiv anbefales periodiske kliniske evalueringer. Behandlingen skal individualiseres og justeres for hver pasient i henhold til den ønskede behandlingsresponsen.

*Tillegg av andre legemidler for behandling av Parkinsons sykdom*

Levodopa/karbidopa med modifisert frisetting kan brukes sammen med andre legemidler for behandling av Parkinsons sykdom. Dosejusteringer kan dog bli nødvendig (se pkt. 4.5)

#### Avbrudd av behandling

Sporadiske tilfeller med et symptomkompleks som ligner på malignt nevroleptikasyndrom (NMS) har blitt knyttet til dosereduksjoner og seponering av legemidler som inneholder levodopa/karbidopa. Pasientene bør overvåkes nøye dersom det er behov for å brått redusere eller avbryte levodopa/karbidopa-legemidler med umiddelbar frisetting, særlig hvis pasienten får antipsykotika (se pkt. 4.4).

Hvis det er behov for narkose kan man fortsette med levodopa/karbidopa-legemidler med modifisert frisetting, så lenge pasienten tillates å ta perorale legemidler. Hvis behandlingen avbrytes midlertidig, skal den vanlige dosen administreres så snart pasienten er i stand til å ta perorale legemidler.

## *Eldre*

Det er ikke behov for dosejustering av levodopa/karbidopa-legemiddel med modifisert frisetting for eldre pasienter.

## *Nedsatt nyrefunksjon*

Nyrefunksjonens innvirkning på levodopa/karbidopa-clearance er begrenset (se pkt. 5.2). Numient er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. For pasienter med alvorlig nyresykdom anbefales det å administrere legemidlet med forsiktighet (se pkt. 4.4).

## *Nedsatt leverfunksjon*

Numient er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. For pasienter med alvorlig leversykdom anbefales det å administrere legemidlet med forsiktighet (se pkt. 4.4).

## *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Numient hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Numient skal administreres med et glass vann og kan tas med eller uten mat. Et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold forsinker absorpsjonen av levodopa med to timer. Videre kan måltider med høyt proteininnhold svekke den kliniske responsen ved å minske absorpsjonen av levodopa (se pkt. 4.5). Numient skal derfor ikke tas samtidig med måltider med høyt proteininnhold. For å opprettholde effekten med modifisert frisetting fra levodopa/karbidopa-legemidlet, skal den harde kapselen med modifisert frisetting svelges hel og ikke tygges eller kauses. For pasienter som har vanskeligheter med å svelge kapsler, kan dette legemidlet eventuelt administreres ved å forsiktig åpne kapselen og sprinkle hele innholdet over en liten mengde (for eksempel 2 spiseskjeer) med myk mat, eksempelvis eplemos, yogurt eller pudding. Legemiddel/mat-blandingen skal svelges hel og umiddelbart uten å tygges, og skal ikke oppbevares for senere bruk. Det kan ikke utelukkes at virkningen av varme kan endre legemidlets egenskaper. Legemidlet skal derfor ikke varmes opp eller tilsettes varm mat.

Produkter som inneholder jernsulfat skal administreres separat fra levodopa/karbidopa, med lengst mulig tidsintervall mellom administreringene (se pkt. 4.5).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Trangginkelglaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrering med ikke-selektive monoaminoksidase-hemmere (MAO). Behandling med slike hemmere må avbrytes minst to uker før behandlingsstart (se pkt. 4.5).
- Tidligere historie med malignt nevroleptikasyndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### CNS-effekter og mentale forstyrrelser

###### *Somnolens og plutselige søvnanfall*

Levodopa har vært forbundet med somnolens og plutselige søvnanfall (se pkt. 4.7). Plutselige søvnanfall under daglige gjøremål, noen ganger uten forutgående varselsymptomer og uten at pasienten var oppmerksom på dette, er rapportert svært sjelden. Pasientene må informeres om dette og rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner under behandling (se pkt. 4.7). Pasienter som har opplevd somnolens og/eller plutselige søvnanfall må avstå fra å kjøre bil eller betjene maskiner. Videre bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes.

###### *Malgint nevroleptikasyndrom (NMS)*

Sporadiske tilfeller av et komplekst symptom som ligner på NMS har vært forbundet med dosereduksjoner og seponering av levodopa/karbidopa-legemidler. NMS er et livstruende syndrom som kjennetegnes av feber og hypertermi og kan være forbundet med rabdomyolyse. Nevrologiske funn, inkludert muskelstivhet, ufrivillige bevegelser, endret bevissthet, endringer i mental status, andre forstyrrelser som autonom dysfunksjon, takykardi, takypné, svetting, hyper- eller hypotensjon, laboratoriefunn som kreatinfosfokinase-forhøyelse, leukocytose, myoglobinuri, og økt serum-myoglobin er rapportert. Pasientene må derfor overvåkes nøye når dosen med levodopa/karbidopa brått reduseres eller seponeres, særlig hvis pasienten får antipsykotika (se pkt. 4.2).

###### *Mentale forstyrrelser*

Pasientene kan oppleve nye endringer i eller en forverring av mental status og atferd som kan være alvorlige, inkludert psykoselignende og suicidal atferd under oppstart eller behandling med levodopa eller etter eller økning av levodopadosen. Denne unormale tenkemåten og atferden kan bestå av én eller flere ulike manifestasjoner, inkludert angst, depresjon, paranoide forestillinger, vrangforestillinger, hallusinasjoner, forvirring, psykoselignende atferd, desorientering, aggressiv atferd, agitasjon og delirium.

Pasienter med alvorlige psykotiske lidelser eller en historie med psykotisk lidelse må behandles forsiktig med levodopa/karbidopa på grunn av risikoen for å forverre psykosen. I tillegg kan visse legemidler som brukes for å behandle psykose forverre symptomene på Parkinsons sykdom og kan minske effekten av levodopa/karbidopa. Ved samtidig bruk av antipsykotika skal pasienten overvåkes nøye for forverringer av motoriske symptomer ved Parkinsons, spesielt når D2-reseptorantagonister brukes (se pkt. 4.5).

###### *Impulskontrollforstyrrelser*

Pasientene bør undersøkes regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør informeres om at atferdsmessige symptomer på impulskontrollforstyrrelser, inkludert patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig innkjøp eller forbruk av penger, overspising og tvangsspising, kan oppstå hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminergika som inneholder levodopa. Gjennomgang av behandlingen anbefales dersom slike symptomer oppstår.

###### *Dyskinesi*

Legemidler som inneholder levodopa forårsaker dyskinesi som kan kreve justering av behandlingen. Karbidopa muliggjør at mer levodopa når hjernen og at mer dopamin dannes, noe som øker risikoen for visse uønskede CNS-reaksjoner, inkludert dyskinesi. Det anbefales å undersøke pasienten for begynnende eller utviklende dyskinesi og å justere levodopa/karbidopa-dosene deretter.

###### *Ortostatisk hypotensjon*

Levodopa/karbidopa kan forårsake ortostatisk hypotensjon. Levodopa/karbidopa bør brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon f.eks. anti-hypertensive legemidler.

## Glaukom

Pasienter med kronisk vidvinklet glaukom kan behandles forsiktig med levodopa/karbidopa forutsatt at det intraokulære trykket er velkontrollert og at pasienten overvåkes nøye for endringer i intraokulært trykk under behandlingen.

## Melanom

Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinsons sykdom har høyere risiko (2 til omtrent 6 ganger høyere) for å utvikle melanom enn den generelle populasjonen. Det er ukjent om den observerte økte risikoen skyldtes Parkinsons sykdom eller andre faktorer som for eksempel legemidler som brukes for å behandle Parkinsons sykdom.

På grunn av årsakene beskrevet ovenfor, råder vi pasienter og forskrivende leger til hyppig undersøkelse med tanke på melanomer når man bruker levodopa/karbidopa, spesielt hos pasienter med mistenkelige, udiagnostiserte hudlesjoner samt og en historie med melanom. Periodiske hudundersøkelser gjennomført av tilstrekkelig kvalifiserte personer (f.eks. dermatologer) anbefales.

## Laboratorietester

Senket nivå av hemoglobin og hematokrit har blitt observert ved langvarig levodopa/karbidopa-behandling. Regelmessig kontroll av lever- og nyrefunksjon og hematopoietisk og kardiovaskulær funksjon anbefales under langvarig behandling.

Levodopa/karbidopa kan gi falske positive prøvesvar for ketoner ved bruk av testpinne for testing av ketoner i urinen. Denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukoseoksidase-metoder kan gi falske negative svar på glukosuri.

## Spesielle populasjoner

Levodopa/karbidopa skal administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlig kardiovaskulær sykdom eller lungesykdom, bronkial astma, nyre- eller leversykdom eller endokrin sykdom, eller historie med magesår (på grunn av muligheten for øvre gastrointestinal blødning) og en historie med krampes.

Forsiktighet bør utvises ved bruk av levodopa/karbidopa til pasienter med en historie med hjerteinfarkt som har residual atriell, nodal eller ventrikulær arytmi. Hos slike pasienter skal hjertefunksjonen overvåkes nøye under perioden med innledende dosejustering.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Monoaminoksidase-hemmere

Ikke-selektive monoaminoksidase-hemmere må seponeres minst 2 uker før initiering av behandling med levodopa/karbidopa-legemidler med modifisert frisetting (se pkt. 4.3).

Numient kan tas samtidig som den anbefalte dose med MAO-hemmer, som er selektiv for MAO-hemmer type B, som for eksempel selegilin og rasagilin. Det er en kjent legemiddelinteraksjon at MAO-hemmer type B potenserer effektene av levodopa. Kombinasjonen kan være forbundet med alvorlig ortostatisk hypotensjon.

Dosen av levodopa må kanskje reduseres når en MAO-hemmer selektiv for type B er lagt til. Pasientene bør opprettholdes på laveste nødvendige dose for å oppnå symptomatisk kontroll og for å minske eventuelle bivirkninger.

### Dopamin D2-reseptorantagonister, benzodiazepiner og isoniazid

Dopamin D2-reseptorantagonister (f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner, risperidon), benzodiazepiner og isoniazid kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker disse legemidlene samtidig med levodopa/karbidopa bør overvåkes nøye med hensyn til tap av terapeutisk respons.

### Trisykliske antidepressiva

Bivirkninger, inkludert hypertensjon og dyskinesier, har i sjeldne tilfeller vært rapportert ved samtidig bruk av trisykliske antidepressiva og levodopa/karbidopa.

### Antihypertensiva

Symptomatisk postural hypotensjon har oppstått når kombinasjoner av levodopa og en dekarboksylasehemmer legges til behandlingen av en pasient som allerede bruker visse antihypertensiva. Dosejustering av antihypertensive legemidler kan være nødvendig under titreringsfasen av behandlingen med dette levodopa/karbidopa-legemidlet med modifisert frisetting.

### Antikolinergika

Antikolinergika kan virke synergistisk med levodopa, for å forbedre tremor. Samtidig bruk kan dog forårsake en forverring av ufrivillige motoriske forstyrrelser. Antikolinergika kan svekke effekten av levodopa på grunn av forsinket absorpsjon. Dosejustering av levodopa kan være nødvendig.

### Fenytoin og papaverin

Sjeldne rapporter om at den gunstige effekten av levodopa mot Parkinsons sykdom reverseres av fenytoin og papaverin har forekommet. Pasienter som bruker disse legemidlene sammen med levodopa/karbidopa bør overvåkes nøye med hensyn til tap av terapeutisk respons.

### COMT-hemmere

Effekten av samtidig bruk av disse levodopa/karbidopa-kapslene med modifisert frisetting og COMT-hemmere som entakapon er ikke undersøkt. Tillegget av entakapon til levodopa/karbidopa har vist seg å øke biotilgjengeligheten til levodopa med 30 %. Ved samtidig bruk av COMT-hemmer kan det bli behov for å senke dosen med levodopa/karbidopa-kapsler med modifisert frisetting.

### Jernsalter

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av levodopa/karbidopa og jernsalter eller multivitaminer som inneholder jernsalter. Levodopa og karbidopa kan danne chelater med jernsalter. Produkter som

inneholder jernsulfat og levodopa/karbidopa skal administreres separat, med lengst mulig tidsintervall mellom administreringene (se pkt. 4.2).

#### Alkoholinteraksjon

In vivo resulterte samtidig bruk av Numient med opptil 40 % volum-til-volum (v/v) alkohol ikke i dosedumping av levodopa eller karbidopa.

#### Interaksjoner med mat

Hos friske voksne har peroral bruk av Numient etter et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold redusert  $C_{\max}$  med 21 % mens den totale grad av levodopa-absorpsjon ( $AUC_{\text{inf}}$ ) var lik (13 % økning) den som ble sett i fastende tilstand (se pkt. 5.2). Administrasjon med et fettrikt, kaloririkt måltid forsinket absorpsjonen av levodopa med opptil 2 timer (se pkt. 4.2).

Etter administrering av innholdet i den harde kapselen med modifisert frisetting drysset over en liten mengde (for eksempel 2 spiseskjeer) myk mat som eplemos, yogurt eller pudding, var hastigheten og graden av absorpsjon av levodopa lik den som ble observert i fastende tilstand.

Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer om transport, derfor kan måltider med høyt proteininnhold svekke absorpsjonen av levodopa.

#### Levodopa og karbidopas effekt på andre legemidlers metabolisme

Hemmende eller induserende effekt av levodopa og karbidopa er ikke undersøkt.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data fra bruk av levodopa/karbidopa hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Numient med modifisert frisetting anbefales ikke under graviditet og for fertile kvinner som ikke bruker prevensjonsmidler, hvis ikke fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

#### Amming

Karbidopa skilles ut i morsmelk, men det er ikke kjent om karbidopa eller dens metabolitter skilles ut i human morsmelk. I en studie med én ammende mor med Parkinsons sykdom ble det rapportert om utskillelse av levodopa i human morsmelk. Det finnes utilstrekkelig informasjon om effektene av levodopa/karbidopa eller deres metabolitter hos nyfødte/spedbarn. Amming bør avbrytes under behandling med Numient.

#### Fertilitet

Det finnes ingen data på effekt av levodopa eller karbidopa på human fertilitet. Effekt av levodopa på fertilitet ble undersøkt i studier på mus (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Levodopa har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Visse bivirkninger som for eksempel tretthet og svimmelhet som har blitt rapportert med disse levodopa/karbidopa-kapslene med modifisert frisetting, kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre eller betjene maskiner.

Pasienter som behandles med disse levodopa/karbidopa-kapslene med modifisert frisetting og som opplever somnolens og/eller episoder med plutselig søvn må informeres om å avstå fra å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan sette dem selv eller andre i fare for alvorlig

skade eller død (f.eks. betjening av maskiner), inntil slike tilbakevendende episoder og somnolens har opphørt (se også pkt. 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste rapporterte bivirkningene av Numient var kvalme, som forekommer hos ca. 12 % av alle pasienter, svimmelhet, som forekommer hos ca. 8 % av alle pasienter, hodepine og dyskinesi, som forekommer hos ca. 8 % av alle pasienter, samt insomni, som forekommer hos ca. 6 % av alle pasienter. Alvorlige hendelser med gastrointestinal blødning (mindre vanlig) og allergisk ødem (mindre vanlig) ble rapportert i de kliniske studiene med Numient. Et komplekst symptom som ligner på malignt nevroleptikasyndrom og rabdomyolyse kan forekomme med levodopa/karbidopalegemidler, selv om man ikke har identifisert noen tilfeller i de kliniske studiene med Numient.

##### Tabulert liste med bivirkningsreaksjoner

Bivirkninger er listet nedenfor etter organklasser og hyppighet (Tabell 3). Hyppighet er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10000$ ), ikke kjent (kan ikke måles ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetskategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Utgått markedsføringstilstand

Tabell 3. Bivirkninger

|                                                                                      | Bivirkninger observert i den kliniske utviklingen av Numient |                                                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organklasser                                                                         | Svært vanlige                                                | Vanlige                                                                                                                                           | Mindre vanlige                                                                                                | Ikke kjent <sup>a)</sup>                                                                         |
| <b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b> |                                                              |                                                                                                                                                   | Melanom (se pkt. 4.4)                                                                                         |                                                                                                  |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                                        |                                                              |                                                                                                                                                   | Anemi                                                                                                         | Agranulocytose, trombocytopeni, leukopeni                                                        |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>                                  |                                                              | Vektnedgang                                                                                                                                       | Minsket matlyst, vektøkning                                                                                   |                                                                                                  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                                         |                                                              | Kognitiv svekkelse, forvirring, hallusinasjoner, depresjon (se pkt. 4.5), angst, unormale drømmer, insomni                                        | Psykotiske episoder, impulskontrollforstyrrelse (se pkt. 4.4), agitasjon                                      | Selvmondsforsøk (se pkt. 4.4), desorientering, dopaminfeilreguleringssyndrom, eufori, økt libido |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                                        |                                                              | Dystoni, "on"- og "off"-fenomen, dyskinesi, somnolens, gangforstyrrelse, svimmelhet, forverring av Parkinsons sykdom, parestesi, hodepine, tremor | Kramper, plutselige søvnanfall (se pkt. 4.4), trismus, restless legs syndrom                                  | Malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.3 og 4.4), ataksi                                         |
| <b>Øyesykdommer</b>                                                                  |                                                              |                                                                                                                                                   | Tåkesyn, dobbeltsyn, mydriasis,                                                                               | Okulogyre kriser, aktivering av latent Horners syndrom, blefarospasme                            |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                                               |                                                              | Hjerterytmeforsyrrelser <sup>b)</sup> (se pkt. 4.4)                                                                                               | Hjertebank                                                                                                    |                                                                                                  |
| <b>Karsykdommer</b>                                                                  |                                                              | Ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4 og 4.9), hypertensjon (se pkt. 4.5)                                                                          | Synkope, tromboflebitt                                                                                        |                                                                                                  |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>                        |                                                              | Dyspné                                                                                                                                            |                                                                                                               | Unormale pustemønster, heshet                                                                    |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                                                   | Kvalme                                                       | Magesmerter, forstoppelse, diaré, munntørrehet, oppkast                                                                                           | Gastrointestinal blødning, magesår (se pkt. 4.4), dysfagi, dyspepsi, smaksforstyrrelser, glossodyn, flatulens | Mørkt spytt, bruksisme, hikke, sikling                                                           |

|                                                           | Bivirkninger observert i den kliniske utviklingen av Numient |                                                                    |                                                                                                                                  |                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organklassesystem                                         | Svært vanlige                                                | Vanlige                                                            | Mindre vanlige                                                                                                                   | Ikke kjent <sup>a)</sup>                                                                           |
| Hud- og underhudssykdommer                                |                                                              | Hetetokter, hyperhidrose, utslett (se pkt. 4.3)                    | Allergisk ødem, kløe (se pkt. 4.3)                                                                                               | Henoch-Schönleins purpura, urticaria (se pkt. 4.3), hårtap, eksantem, mørk svette                  |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 |                                                              | Muskelspasmer                                                      |                                                                                                                                  |                                                                                                    |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             |                                                              |                                                                    | Urinretensjon                                                                                                                    | Mørk urin, urininkontinens                                                                         |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                |                                                              |                                                                    |                                                                                                                                  | Eriaps ne                                                                                          |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet |                                                              | Fall, perifere ødemer, ikke-kardiale brystmerter, asteni, tretthet | Utilpasshet                                                                                                                      |                                                                                                    |
| Undersøkelser                                             |                                                              |                                                                    | Forhøyet ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, blodsukker, kreatinin, urinsyre; redusert verdi for hemoglobin og hematokrit; blod i urinen | Forhøyet urea-nitrogen, alkaliske fosfater; positiv Coombs test; leukocytter og bakterier i urinen |

a) Bivirkninger ikke observert under den kliniske utviklingen av Numient, men rapportert med andre levodopa/karbidopa-legemidler.

b) Kombinert begrep som inkluderer atrieflimmer, atrieflutter, atrioventrikulær blokk, grenblokk, syk-sinus-syndrom, bradykardi og takykardi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Plutselige søvnanfall*

Numient er forbundet med somnolens og har i svært sjeldne tilfeller blitt forbundet med overdreven somnolens på dagtid og plutselige søvnanfall.

#### *Impulskontrollforstyrrelser*

Spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig pengeforbruk og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopamin-agonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som omfatter levodopa (se pkt. 4.4).

#### *Laboratorieverdier*

Tilfeller av feilaktig diagnostisert feokromocytom hos pasienter på levodopa/karbidopa-behandling har blitt rapportert svært sjelden. Det bør utvises forsiktighet ved tolkning av plasma- og urinnivåer av katekolaminer og deres metabolitter på behandling med levodopa eller levodopa/karbidopa.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

Det akutte symptomet på en overdose med levodopa/DDC-hemmer kan forventes å være et resultat av dopaminerg overstimulering. Doser på noen få gram kan resultere i CNS-forstyrrelser, med en økt sannsynlighet for kardiovaskulære forstyrrelser (f.eks. hypotensjon, sinustakykardi) og alvorligere psykiatriske problemer ved høyere doser. Levodopa-overdose kan føre til systemiske komplikasjoner, sekundært til dopaminerg overstimulering.

### Behandling

Håndtering av akutt overdose med levodopa/DDC-hemmer-preparater er den samme som ved akutt overdose med levodopa. Pyridoksin er ikke effektivt for å reversere virkningene av dette kombinasjonslegemidlet. EKG-monitorering bør igangsettes, og pasienten bør observeres nøye med tanke på utvikling av arytmier. Om nødvendig skal det gis egnet antiarytmisk behandling. Videre håndtering bør være klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminerge midler, karbidopa, dekarboksylase-midler, ATC-kode: N04BA02

### Virkningsmekanisme

Levodopa er en forløper for dopamin, og gis som dopamin-erstatningsbehandling mot Parkinsons sykdom.

Karbidopa er en perifer aminosyredkarboksylase-hemmer. Det hindrer metabolisme av levodopa til dopamin i den perifere sirkulasjonen, noe som sikrer at en større andel av dosen når hjernen hvor dopamin utøver sin terapeutiske effekt. En lavere dose med levodopa kan brukes når det administreres sammen med karbidopa, noe som reduserer forekomsten og alvorligheten av perifere bivirkninger.

### Farmakodynamiske effekter

Når levodopa administreres peroralt, dekarboksyleres det hurtig til dopamin i ekstraserebralt vev, slik at bare en liten del av en gitt dose transporteres uforandret til sentralnervesystemet. Av denne grunn kreves det større doser med levodopa for å oppnå adekvat terapeutisk effekt, og slike doser kan ofte ledsages av kvalme og andre bivirkninger, hvorav noen skyldes dopamin dannet i ekstraserebrale vev.

Karbidopa hemmer dekarboksylering av perifer levodopa. Det krysser ikke blod-hjernebarrieren og påvirker ikke levodopas metabolisme innenfor sentralnervesystemet. Siden dets dekarboksylasehemmende effekt er begrenset til ekstraserebralt vev, gjør administrering av karbidopa sammen med levodopa, levodopa mer tilgjengelig for tilførsel til hjernen. Tilsetningen av karbidopa til levodopa reduserer de perifere effektene (kvalme, oppkast) på grunn av dekarboksylering av levodopa, men karbidopa minsker ikke bivirkningene som skyldes de sentrale effektene av levodopa.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Levodopa-naive pasienter med Parkinsons sykdom*

#### **APEX-PD**

Effekt av Numient hos pasienter med tidlig Parkinsons sykdom ble fastslått i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, 30-ukers klinisk studie med fast dose og parallelle grupper, der det deltok 381 pasienter som hadde en gjennomsnittlig sykdomstid på 1 år og begrenset eller ingen tidligere eksponering for levodopa og dopamin-agonister. Pasientene fortsatte samtidig med stabil behandling med antiparkinsonmidler. Egnede pasienter ble randomisert (1:1:1:1) til placebo eller én av tre standarddoser med levodopa/karbidopa på 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg, eller 390 mg/97,5 mg, tre ganger daglig. Pasienter fikk ikke motta supplerende levodopa eller katekol-o-metyltransferase (COMT)-hemmere. Pasienter som fikk levodopa/karbidopa-legemidlet med modifisert frisetting, startet behandling med 95 mg levodopa - 23,75 mg karbidopa tre ganger daglig. Doseøkningen startet på dag 4 og den høyeste måldosen (390 mg levodopa - 97,5 mg karbidopa tre ganger daglig) ble oppnådd innen dag 22.

Det primære effekt-endepunktet var den gjennomsnittlige endringen fra baselinje i score på Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) del II (aktiviteter i dagliglivet) pluss motorisk score på del III i uke 30 eller ved tidlig tilbaketrekking. Hver av de tre levodopa/karbidopa behandlingene med modifisert frisetting var statistisk signifikant overlegen placebo med tanke på primære mål (tabell 4).

*Tabell 4: Gjennomsnittlig endring fra baselinje i score på UPDRS del II pluss del III i uke 30 (eller ved tidlig tilbaketrekking) hos levodopa-naive pasienter med Parkinsons sykdom (APEX-PD)*

| Behandling                   | Gjennomsnittlig UPDRS (del II og del III)-score <sup>a)</sup> |                                    |                                                                |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                              | Baselinje <sup>b)</sup>                                       | Uke 30                             | Endring fra baselinje                                          |
|                              |                                                               | (eller ved tidlig tilbaketrekking) | ved uke 30<br>(eller ved tidlig tilbaketrekking) <sup>c)</sup> |
| Placebo                      | 36,5                                                          | 35,9                               | -0,6                                                           |
| Numient 145 mg <sup>d)</sup> | 36,1                                                          | 24,4                               | -11,7 <sup>e)</sup>                                            |
| Numient 245 mg <sup>d)</sup> | 38,2                                                          | 25,3                               | -12,9 <sup>e)</sup>                                            |
| Numient 390 mg <sup>d)</sup> | 36,3                                                          | 21,4                               | -14,9 <sup>e)</sup>                                            |

a) For UPDRS indikerer høyere score større grad av nedsatt funksjon

b) Alle verdier basert på 361 pasienter fra intent-to-treat-populasjonen som hadde godkjente verdier på slutten av studien

c) Negative tall indikerer forbedring sammenlignet med baselinje-verdien

d) Tre ganger daglig

e) P-verdien er mindre enn 0,05 kontra placebo

### *Pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom*

Sikkerhet og effekt av Numient er undersøkt i 2 dobbeltblinde, aktiv-kontrollerte studier: parallellstudie ADVANCE-PD (studie IP×066-B09-02; 22 uker) og en krysningsstudie ASCEND-PD (studie IP×066-B-09 Del 1; 11 uker) hos pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom.

I begge studiene var primært endepunkt prosentandelen av "av"-tid i våken tilstand. Det viktigste sekundære endepunktet inkluderte "av"-tid", "på"-tid uten plagsom dyskinesi, og score på UPDRS Del II + III. I ADVANCE-PD-studien ble Clinical Global Impression of Change også vurdert.

#### **ADVANCE-PD**

ADVANCE-PD-studien var en 22 ukers studie bestående av en 3-ukers dosejustering av førstudiebehandling med levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting før en 6-ukers bytteperiode til Numient. Deretter ble pasientene randomisert til en dobbeltblind, 13-ukers studiebehandlingsperiode på enten optimalisert behandling med levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting eller Numient. Totalt deltok 471 pasienter som hadde vært holdt på et stabilt regime med minst 400 mg levodopa

daglig før de ble tatt inn i studien. Dosering av samtidig antiparkinsonmiddel ble holdt stabil. Pasientene fikk ikke supplerende levodopa/karbidopa eller katekol-o-metylhemmer (COMT) under studien. 393 pasienter (gjennomsnittsalder 63,2 år, 65 % mannlige pasienter) ble randomisert.

#### *ASCEND-PD*

ASCEND-PD-studien var en randomisert, dobbeltblind, 2-behandlings, 2-perioders krysningsstudie der 110 pasienter på et stabilt regime av levodopa/karbidopa/entakapon (LCE) der minst 400 mg levodopa daglig var inkludert. Minimum doseringshyppighet ved oppstart i studien var 4 ganger daglig i minst 4 uker. Dosen med samtidige antiparkinsonmidler ble holdt stabil i løpet av studien. Over en periode på 6 uker ble LCE-behandlingen byttet ut med Numient. Etter denne dosekonverteringen ble 91 studiepasienter (gjennomsnittsalder: 64,1 år, 75 % mannlige pasienter) randomisert til Numient etterfulgt av førstuden LCE eller omvendt. Alle effektdata er basert på 84 pasienter som fullførte studien, bortsett fra data fra pasientdagbøker, som er basert på 83. Hver dobbeltblinde studieperiode varte i 2 uker. Mellom disse periodene fikk alle pasientene åpen Numient-behandling i 1 uke.

De vanligste samtidige legemidlene mot Parkinsons sykdom hos randomiserte pasienter var dopaminagonister (64 %) og MAO-hemmere (37 %).

#### *Resultater*

De viktigste studieresultatene er sammenfattet i tabell 5.

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 5: De viktigste resultatene fra studier av fremskreden Parkinsons sykdom

| Studie                                           | ADVANCE-PD             |                        | ASCEND-PD (krysningsstudie) |                        |
|--------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
| <b>Antall pasienter</b>                          |                        |                        |                             |                        |
| N deltakere                                      | 471                    |                        | 110                         |                        |
| N byttet                                         | 450                    |                        | 110                         |                        |
| N randomisert                                    | 393                    |                        | 91                          |                        |
| N fullført                                       | 368                    |                        | 84                          |                        |
| <b>Karakteristika for randomiserte pasienter</b> |                        |                        |                             |                        |
| Alder [år (SD)]                                  | 63,2 (9,4)             |                        | 64,1 (9,3)                  |                        |
| Varighet PD [år (SD)]                            | 7,4 (4,5)              |                        | 10,0 (5,3)                  |                        |
| <b>Utfall</b>                                    |                        |                        |                             |                        |
| <b>Studiearmer</b>                               | <b>Numient</b>         | <b>IR L-dopa†</b>      | <b>Numient</b>              | <b>LCE</b>             |
|                                                  | n=201                  | n=192                  | n=84                        |                        |
| Dose (mg), median (omfang)                       | 1330<br>(570; 5390)    | 800<br>(400; 2000)     | 1,495<br>(735; 4900)        | 600<br>(400; 1600)     |
| <b>Prosentandel "av"-tid*</b>                    |                        |                        |                             |                        |
| Baselinje, gjennomsnitt                          | 36,9 %                 | 36,0 %                 | 36,1 %                      |                        |
| Endepunkt, gjennomsnitt                          | 23,8 %                 | 29,8 %                 | 24,0 %                      | 32,5 %                 |
| Forskjell (95 % CI)                              | -5,8 % (-8,8; -2,7)    |                        | -8,6 % (-12,4; -4,7)        |                        |
| p-verdi                                          | < 0,0001               |                        | < 0,0001                    |                        |
| <b>"Av"-tid (timer)*</b>                         |                        |                        |                             |                        |
| Baselinje, gjennomsnitt                          | 6,1                    | 5,9                    | 5,9                         |                        |
| Endring ved endepunkt                            | -2,2                   | -2,0                   | -2,1                        | -0,7                   |
| Forskjell (95 % CI)                              | -1,0 (-1,5; -0,5)      |                        | -1,4 (-2,1; -0,8)           |                        |
| p-verdi                                          | < 0,0001               |                        | < 0,0001                    |                        |
| <b>"På"-tid uten plagsom dyskinesi (timer)*</b>  |                        |                        |                             |                        |
| Baselinje, gjennomsnitt                          | 9,9                    | 10,1                   | 9,8                         |                        |
| Endring ved endepunkt                            | -1,9                   | +0,8                   | +1,5                        | +0,1                   |
| Forskjell (95 % CI)                              | 1,0 (0,5; 1,5)         |                        | 1,4 (0,7; 2,0)              |                        |
| p-verdi                                          | 0,0002                 |                        | < 0,0001                    |                        |
| <b>UPDRS<sub>II-III</sub> poengsum</b>           |                        |                        |                             |                        |
| Baselinje, gjennomsnitt                          | 32,3                   | 32,4                   | 32,0                        |                        |
| Endring ved endepunkt                            | -5,7                   | -2,1                   | -2,7                        | -0,3                   |
| Forskjell (95 % CI)                              | -4,0 (-5,9; -2,0)      |                        | -2,6 (-4,8; -0,4)           |                        |
| p-verdi                                          | < 0,0001               |                        | 0,0233                      |                        |
| <b>Responderanalyse</b>                          |                        |                        |                             |                        |
| ≥ 1 time forbedring "a"-tid (95 % CI)            | 63,2 %<br>(56,5; 69,9) | 45,3 %<br>(38,3; 52,4) | 64,0 %<br>(54,1; 74,0)      | 50,0 %<br>(39,6; 60,5) |
| p-verdi                                          | < 0,0001               |                        | 0,0094                      |                        |
| CGI-C mye forbedret (95 % CI)                    | 40,0 %<br>(33,2; 46,8) | 13,7 %<br>(8,8; 18,6)  | I/A                         | I/A                    |
| p-verdi                                          | < 0,0001               |                        | I/A                         |                        |

Forkortelser: CGI-C: endring av Clinical Global Impression fra baselinje; CI: konfidensintervall; IR: umiddelbar frisetting; LCE:

levodopa/karbidopa/entakapon; L-dopa†: levodopa/karbidopa; LS: minste kvadrater; PD: Parkinsons sykdom; SD: standardavvik; I/A: Ikke aktuelt.

\*1 ADVANCE-PD-studien ble en ANCOVA-modell (Analysis of Covariance) for studieavslutning brukt med behandling og studiesentre som hovedeffekter og interaksjonsledd for behandling per studiesentre og baselinje som kovariat.

Data i ASCEND-PD-studien ble analysert ved hjelp av en standard blandet modell for variansanalyse. Behandling, sekvens og periode ble inkludert som faste effekter, intra- og interindividuelle pasientfaktorer ble inkludert som tilfeldige effekter. Det var ingen evidens for periode, sekvens/restvirkninger i ASCEND-PD-studien (alle p-verdier > 0,10).

## Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Numient i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandlingen av idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

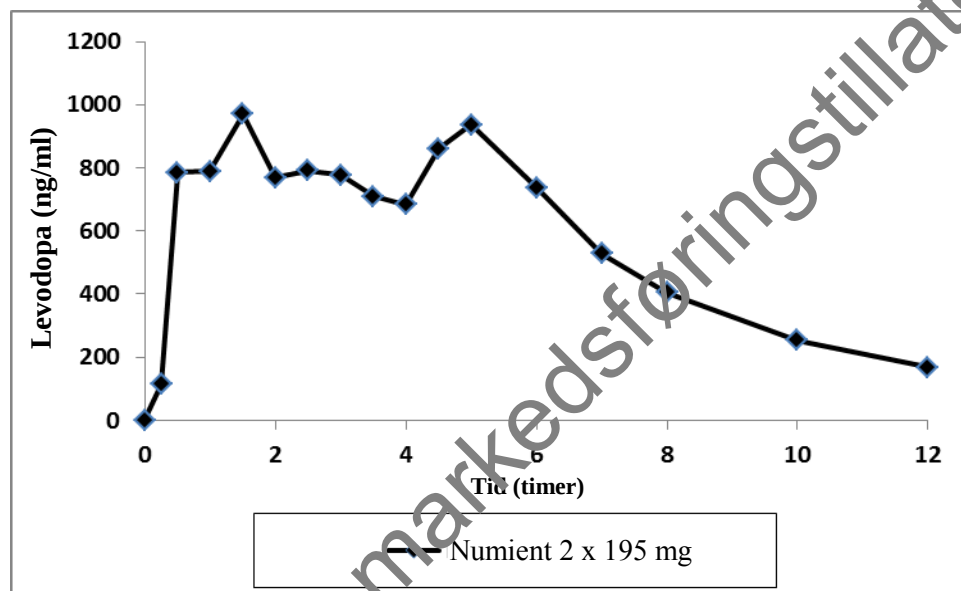
## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

#### *Levodopa*

Numients farmakokinetikk ble evaluert etter enkeltdoser til friske forsøkspersoner og etter enkeltdoser og gjentatte doser til pasienter med Parkinsons sykdom. Enkeltdose-farmakokinetikken hos friske voksne etter peroral administrering av 2 kapsler Numient 195 mg levodopa/48,75 mg karbidopa er presentert i figur 1.

Figur 1: Gjennomsnittlig konsentrasjon/tid-profiler for plasmakonsentrasjonen av levodopa hos 22 voksne etter en enkelt peroral dose med 2 kapsler Numient 195 mg levodopa/48,75 mg karbidopa



Biotilgjengeligheten av levodopa fra Numient hos pasienter var omtrent 70 % i forhold til levodopa/karbidopa med umiddelbar frisetting. For sammenlignende doser resulterer Numient i en maksimal levodopakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) som er 30 % av levodopaen/karbidopa med umiddelbar frisetting. Etter en innledende topp etter omtrent 1 time, opprettholdes plasmakonsentrasjonen i omtrent 4 – 5 timer før den synker. Maksimal plasmakonsentrasjon nås etter omtrent 4,5 timer. Hos pasienter med Parkinsons sykdom var multidoser-farmakokinetikk sammenlignbar med enkeltdose-farmakokinetikk, dvs. det var en minimal akkumulering av levodopa fra levodopa/karbidopa-legemidlet med modifisert frisetting.

Etter gjentatt dosering til pasienter hadde levodopa/karbidopa med modifisert frisetting redusert fluktuasjonene i plasmakonsentrasjonen av levodopa med en fluktuasjonsindeks (topp/bunn) på 1,5 med minimal **akkumulering** av levodopa.

#### *Karbidopa*

Etter peroral dosering med levodopa/karbidopa-legemiddel med modifisert frisetting ble maksimal konsentrasjonen nådd etter omtrent 3,5 timer. Biotilgjengeligheten av karbidopa fra dette produktet i forhold til levodopa- og karbidopa-tabletter med umiddelbar frisetting var omtrent 50 %.

## Mateffekt

Hos friske voksne har peroral bruk av levodopa/karbidopa-legemidlet med modifisert frisetting etter et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold, redusert levodopa  $C_{\max}$  med 21 %. Den totale grad av levodopa-absorpsjon ( $AUC_{\text{inf}}$ ) var lik (13 % økning) den som ble sett i fastende tilstand. Administrering sammen med måltider med høyt fett- og/eller kaloriinnhold forsinket levodopa-absorpsjonen med opptil 2 timer.

Etter administrering av innholdet i den harde kapselen med modifisert frisetting drysset over en liten mengde myk mat som eplemos, var hastigheten og graden av absorpsjon av levodopa lik den som ble observert i fastende tilstand.

Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer om transport, derfor kan måltider med høyt proteininnhold svekke absorpsjonen av levodopa.

## Distribusjon

### *Levodopa*

Levodopa er kun i liten grad bundet til plasmaprotein (10-30 %). Levodopa krysser blod-hjernebarrieren med aktive transportører for store nøytrale aminosyrer.

### *Karbidopa*

Karbidopa er bundet til plasmaproteiner med omtrent 36 %. Karbidopa krysser ikke blod-hjernebarrieren ved klinisk relevante doser.

## Biotransformasjon

### *Levodopa*

Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter. De to viktigste metabolismeveiene er dekarboksylering av dopa-dekarboksylase (DDC) og o-metylering av katekol-o-metyltransferase (COMT). Uendret levodopa står for mindre enn 10 % av den totale urinutskillelsen. Halveringstiden til levodopa, den aktive antiparkinson-forbindelsen, i den terminale elimineringsfasen, er omtrent 2 timer i karbidopas nærvær.

### *Karbidopa*

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter:  $\alpha$ -metyl-3-metoksy-4-hydroksyfenylpropionsyre og  $\alpha$ -metyl-3,4-dihydroksyfenylpropionsyre). Disse to metabolittene skilles primært ut i urinen uforandret eller som glukuronid. Utskillelse av uforandret karbidopa i urinen utgjør 30 % av den totale urinutskillelsen. Halveringstiden for karbidopa i den terminale elimineringsfasen er ca. 2 timer.

## Doselinearitet

Numient viser doseproporsjonal farmakokinetikk for både karbidopa og levodopa, over levodopas dosestyrkespekter fra 95 mg til 245 mg.

## Nedsatt nyrefunksjon

Utskillelsen av intakt levodopa via nyrene står for omtrent 10 % av clearance. Nedsatt nyrefunksjon kan derfor potensielt sett ha en liten effekt på eksponeringen av levodopa. Levodopa/karbidopa med modifisert frisetting bør administreres forsiktig til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

## Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen studier på farmakokinetikken til levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Levodopa/karbidopa med modifisert frisetting bør administreres forsiktig til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

### Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen studier på farmakokinetikken til levodopa og karbidopa når det administreres som Numient hos barn.

### Eldre

I de farmakokinetiske studiene som er gjennomførte med en enkeltdose Numient til pasienter, økte den systemiske eksponeringen for levodopa generelt sett med økt alder med gjennomsnittlige AUC-verdier som var omtrent 15 % høyere hos eldre ( $\geq 65$  år) enn yngre forsøkspersoner ( $< 65$  år).

### Kjønn

#### *Levodopa*

Etter en enkeltdose med Numient til pasienter med Parkinsons sykdom var plasma-AUC og  $C_{\max}$  for levodopa høyere hos kvinner enn hos menn (i gjennomsnitt 37 % for AUC og 35 % for  $C_{\max}$ ). Disse forskjellene forklares primært av lavere kroppsvekt hos kvinner.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og potensiale for karsinogenitet.

### Reproduksjonstoksitet

Både levodopa og kombinasjoner med karbidopa og levodopa har resultert i viscerale misdannelser og skjelettmisdannelser hos kaniner.

Ingen effekter ble observert på hanners eller hanners reproduksjonsorganer i toksisitetsstudier med gjentatte doser til mus, rotter eller aper med levodopa alene, eller i kombinasjon med karbidopa. Levodopa har dog vist seg å ha en svak innvirkning på parringsatferden hos mannlige rotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose  
Mannitol  
Vinsyre  
Etylcellulose  
Hypromellose  
Natriumstivelseglykolat  
Natriumlaurylsulfat  
Povidon  
Talkum  
Metakrylsyre – metylmetakrylatkopolymerer (1:1)  
Metakrylsyre – metylmetakrylatkopolymerer (1:2)  
Trietylsitrat  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

### Kapselskall

Indigokarmin (E132), lakk  
Gult jernoksid (E172)  
Titandioksid (E171)  
Gelatin

### Trykkfarge

SB-6018 blått blekk  
Skjellakk  
Propylenglykol  
Indigokarmin (E132), lakk

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

30 måneder

90 dager etter første åpning

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

For oppbevaringsforhold etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Opak, hvit boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med polypropylen-skrulokk. Tørkemiddel er inkludert i flasken.

Én flaske inneholder 25, 100 eller 240 harde kapsler med modifisert frisetting

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Numient 95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting

EU1/15/1044/001 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/002 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/003 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting

EU1/15/1044/004 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/005 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/006 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting

EU1/15/1044/007 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/008 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/009 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 245 mg/61,25 mg kapsel med modifisert frisetting, hard

EU1/15/1044/010 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/011 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU1/15/1044/012 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 november 2015

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release  
Central Pharma Contract Packing Limited  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire  
MK41 0XZ  
Storbritannia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Utgått markedsføringstillatelse

### **VEDLEGG III**

#### **MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****BOKS/KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Numient 95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 245 mg/61,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
levodopa/karbidopa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 95 mg levodopa og 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)  
Hver kapsel inneholder 145 mg levodopa og 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)  
Hver kapsel inneholder 195 mg levodopa og 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)  
Hver kapsel inneholder 245 mg levodopa og 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

25 harde kapsler med modifisert frisetting  
100 harde kapsler med modifisert frisetting  
240 harde kapsler med modifisert frisetting

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget for bruk.  
Peroral bruk.  
Svelges hele, skal ikke tygges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato  
Skal brukes innen 90 dager etter åpning.

Åpnet:

## **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

## **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

## **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Numient 95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
EU/1/15/1044/001 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/002 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/003 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
EU/1/15/1044/004 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/005 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/006 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
EU/1/15/1044/007 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/008 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/009 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 245 mg/61,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
EU/1/15/1044/010 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/011 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)  
EU/1/15/1044/012 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

## **13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

## **14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**

## **15. BRUKSANVISNING**

## 16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****BOKS (HDPE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Numient 95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
Numient 245 mg/61,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting  
levodopa/karbidopa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 95 mg levodopa og 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)  
Hver kapsel inneholder 145 mg levodopa og 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)  
Hver kapsel inneholder 195 mg levodopa og 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)  
Hver kapsel inneholder 245 mg levodopa og 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

25 harde kapsler med modifisert frisetting  
100 harde kapsler med modifisert frisetting  
240 harde kapsler med modifisert frisetting

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget for bruk.  
Oral bruk.  
Svelges hele, skal ikke tygges.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utl.dato  
Skal brukes innen 90 dager etter åpning.  
Åpnet:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amneal Pharma logo

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Numient 95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting

EU/1/15/1044/001 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/002 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/003 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting

EU/1/15/1044/004 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/005 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/006 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting

EU/1/15/1044/007 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/008 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/009 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

Numient 245 mg/61,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting

EU/1/15/1044/010 (25 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/011 (100 harde kapsler med modifisert frisetting)

EU/1/15/1044/012 (240 harde kapsler med modifisert frisetting)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Utgått markedsføringstillatelse

## **B. PAKNINGSVEILEDNING**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Numient 95 mg/23,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting**

**Numient 145 mg/36,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting**

**Numient 195 mg/48,75 mg harde kapsler med modifisert frisetting**

**Numient 245 mg/61,25 mg harde kapsler med modifisert frisetting**  
levodopa/karbidopa

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Numient er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Numient
3. Hvordan du bruker Numient
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Numient
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Numient er og hva det brukes mot**

Numient inneholder to ulike medisiner som kalles levodopa og karbidopa i én hard kapsel.

- levodopa omdannes i hjernen din til et stoff som kalles “dopamin”. Dopamin bidrar til å forbedre symptomene på din Parkinsons sykdom.
- karbidopa tilhører en gruppe med medisiner som kalles “aromatiske aminosyre-dekarboksylase-hemmere”. Det hjelper levodopa med å arbeide mer effektivt ved å bremse hvor fort levodopa brytes ned i kroppen din.

Numient brukes for å forbedre symptomene på Parkinsons sykdom hos voksne.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Numient**

##### **Bruk ikke Numient:**

- dersom du er allergisk overfor levodopa eller karbidopa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6);
- dersom du har trangvinkelglaukom (en øyesykdom);
- dersom du har feokromocytom (en sjelden svulst i binyrene);
- dersom du tar visse medisiner for behandling av depresjon [ikke-selektive monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere)]. Du må slutte å ta disse medisinene minst to uker før du begynner med Numient (se også under “**Andre legemidler og Numient**”);
- dersom du noensinne har hatt malignt nevroleptikasyndrom (NMS – en sjelden alvorlig reaksjon på medisiner som brukes for å behandle alvorlige mentale tilstander);
- dersom du noensinne har hatt ikke-traumatisk rabdomyolyse (en sjelden muskelsykdom).

## Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Numient hvis du har, noensinne har hatt eller utvikler:

- plutselige søvnanfall eller noen ganger føler deg veldig trøtt
- alle former for alvorlige mentale tilstander, som psykose
- følelse av depresjon, selvmordstanker, eller du merker uvanlige endringer i oppførselen din
- skjelvinger, uro, forvirring, feber, høy puls eller store svingninger i blodtrykket, eller du merker at musklene blir veldig stive eller rykker kraftig. Hvis noe av dette skjer, **må du kontakte lege umiddelbart**
- en øyesykdom som kalles kronisk trangvinkelglaukom, siden det kan bli behov for å justere dosene dine og trykket i øynene dine kan trenge overvåking
- melanom eller suspekterte hudlesjoner
- et hjerteattakk, problemer med hjertebank, problemer med sirkulasjon eller pust
- nyre- eller leverproblem
- magesår (kalles “duodenalsår” eller “peptisk sår”)
- en endokrin (hormonell) sykdom
- astmabronkitt
- tvangsmessig atferd
- kramper
- lavt blodtrykk eller svimmelhet når du reiser deg
- nye eller økte unormale kroppsbevegelser (dyskinesi)

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, bør du snakke med legen eller apoteket før du tar Numient.

Fortell legen din at du bruker Numient dersom du må bli operert.

### Impulskontrollforstyrrelser

Informer legen din dersom du eller familien/omsorgspersonen oppdager at du utvikler trang til å oppføre deg på måter som er uvanlige for deg eller at du ikke kan motstå impulsen, trangen eller fristelsen til å utføre visse aktiviteter som kan skade deg selv eller andre. Slik atferd kalles impulskontrollforstyrrelse og kan inkludere spilleavhengighet, overspising eller overforbruk av penger, unormalt høy sexlyst eller en økning av seksuelle tanker eller følelser. Det kan hende legen din må gjennomgå behandlingen din.

### Prøver

Du må kanskje ta prøver av funksjonen til hjerte, lever, nyrer og blodceller under langtidsbehandling med legemidler som inneholder levodopa/karbidopa. Hvis du trenger å ta prøver av blod eller urin, må du fortelle legen eller sykepleieren at du tar Numient. Dette er fordi legemidlet kan påvirke resultatet av enkelte prøver.

### **Barn og ungdom**

Bruk av Numient anbefales ikke for pasienter under 18 år. Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år er ikke undersøkt.

### **Andre legemidler og Numient**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi andre medisiner kan påvirke måten Numient virker.

Ikke ta Numient hvis du i løpet av de siste to ukene har tatt en medisin som kalles en “ikke-selektiv monoaminoksidasehemmer” (MAOI) for behandling av depresjon. Disse medisinene omfatter isokarboksazid og fenelzin. Hvis dette gjelder for deg, skal du ikke ta Numient, og du bør be legen eller apoteket om råd.

Informer spesielt legen eller apoteket dersom du tar følgende medisiner:

- Andre medisiner mot Parkinsons sykdom, som "antikolinergika" (f.eks. orfenadrin og trihekyfenidyl), selektive MAO-B-hemmere (f.eks. selegilin og rasagilin) og en "COMT-hemmer" (f.eks. entakapon)
- Jernsulfat (bruk es til å behandle anemi forårsaket av lavt nivå av jern i blodet). Levodopa/karbidopa kan gjøre det vanskeligere for kroppen å bruke jern. Ta derfor ikke Numient samtidig med jerntilskudd eller multivitamin tilskudd som også inneholder jern. Vent i minst 2 til 3 timer etter at du har tatt en av dem, før du tar den andre
- Fenotiaziner – som klorpromazin, promazin og prokloroperazin (brukt for å behandle mentale sykdommer)
- Benzodiazepiner, som alprazolam og lorazepam, som brukes for å behandle angst
- Trisykliske antidepressiva (TCA, brukes for å behandle depresjon)
- Papaverin (brukes for å forbedre blodomløpet i kroppen)
- Behandling for høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Fenytoin som brukes for å behandle anfall (kramper)
- Isoniazid som brukes for å behandle tuberkulose
- Dopaminantagonister som brukes for å behandle mentale sykdommer, kvalme og oppkast

### **Inntak av Numient sammen med mat og drikke**

Et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold forsinker absorpsjonen av levodopa med to timer. Hvis kostholdet ditt inneholder for mye protein (kjøtt, egg, melk, ost), kan det være at Numient ikke virker så bra som det skal. Unngå å ta kapslene samtidig som du spiser fet mat eller et måltid med store mengder protein.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Numient er ikke anbefalt brukt under graviditet og av fruktbare kvinner som ikke bruker prevensjon. Legen kan imidlertid beslutte å gi deg Numient hvis de forventede fordelene av behandlingen oppveier den mulige risikoen for det ufødte barnet.

Kvinner skal ikke amme under behandling med Numient.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Numient kan forårsake somnolens (kraftig døsighet) og plutselige søvnanfall. Du må derfor avstå fra å kjøre bil eller delta i aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan utsette deg selv, eller andre, for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. bruk av maskiner) til slike tilbakevendende tilfeller og somnolens har opphørt.

## **3. Hvordan du bruker Numient**

- Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker
- Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange kapsler med Numient du skal ta hver dag
- Hvis du aldri har brukt levodopa før, er den vanlige startdosen av Numient én 95 mg kapsel 3 ganger daglig i 3 dager. Legen kan deretter øke dosen på dag 4, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen
- Hvis du har brukt levodopa før, vil legen avgjøre riktig startdose basert på din nåværende dose av levodopa
- Numient skal tas omtrent hver 6. time, og ikke oftere enn 5 ganger daglig
- Ta legemidlet via munnen med et glass vann. **Du må** svelge kapslene hele. **Ikke** bryt, knus eller tygg kapslene

- Dersom du har vanskeligheter med å svelge kapselen, kan du alternativt ta denne medisinen ved å forsiktig åpne kapselen og sprinkle hele innholdet over en liten mengde med myk mat (for eksempel 2 spiseskjeer), eksempelvis eplemos, yogurt eller pudding. Ikke varm opp medisin/mat-blandingen, og ikke tilsett kapselens innhold til varm mat. Svelg medisin/mat-blandingen helt og umiddelbart uten å tygge, og spar ikke på det for framtidig bruk
- Ta kapslene ved regelmessige tider i henhold til legens anvisninger
- Du må ikke endre tidspunktene du tar kapslene på eller ta noen andre medisiner mot Parkinsons sykdom uten at du først snakker med legen. Du skal ikke ta Numient kapsler hyppigere enn hver 4. time
- Numient kan tas med eller uten mat. Unngå å ta kapslene sammen med tungtfordøyelig mat eller mat med høyt proteininnhold siden dette forsinker den tiden det tar for medisinen å virke
- Snakk med legen eller apoteket dersom du synes at Numients effekt er for sterk eller dersom du opplever mulige bivirkninger
- Avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen kan legen din enten øke eller minske dosen din, samt justere doseringshyppigheten

### **Dersom du tar for mye av Numient**

Hvis du tar mer Numient enn du skal (eller dersom noen tok Numient ved et uhell), må du umiddelbart snakke med legen din eller apoteket. Ved en overdose kan du føle deg forvirret eller opphisset, og hjerterytmen din kan være saktere eller raskere enn normalt.

### **Dersom du har glemt å ta en dose med Numient**

Ta den så snart du husker den, med mindre det nesten er tid for neste dose. Ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta de resterende dosene på rett tidspunkt.

### **Dersom du avbryter behandling med Numient**

Ikke slutt å ta Numient eller endre Numient-dosen uten å snakke med legen din først, selv om du føler deg bedre.

### **Ikke slutt å ta Numient plutselig**

Dette kan forårsake muskelproblemer, feber og mentale forandringer.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du har noen av følgende symptomer under behandling med Numient, **må du kontakte lege umiddelbart**:

- Blødning i magen eller tarmene som kan ses som blod i avføringen eller mørkere avføring
- En allergisk reaksjon, tegnene kan bestå av elveblest, kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg. Dette kan føre til vanskeligheter med å puste eller svelge
- Musklene dine blir veldig stive eller rykker kraftig, du får skjelvinger, uro, forvirring, feber, rask puls eller store svingninger i blodtrykket. Dette kan være symptomer på malignt nevroleptikasyndrom (NMS, en sjelden, alvorlig reaksjon på medisiner som brukes for å behandle lidelser i sentralnervesystemet) eller rabdomyolyse (en sjelden muskellidelse)

Andre mulige bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Kvalme

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Vekttap
- Se eller høre ting som ikke er virkelige, depresjon, angst, somnolens (kraftig døsighet), vanskeligheter med å sovne og/eller sove, unormale drømmer, forvirring, nedsatt hukommelse og tenkeevne
- Vridning og repetitive bevegelser eller unormal kroppsholdning forårsaket av ufrivillig muskelsammentrekning (dystoni), unormale ufrivillige bevegelser (dyskinesi), "on"- og "off"-fenomen (tiden fra medisinen din virker mot symptomene dine til den ikke virker lenger), forverring av Parkinsons sykdom, unormal gange, svimmelhet, kraftig døsighet, prikkende eller kriblende følelse i armer og/eller ben, skjelving, hodepine
- Uregelmessig hjerterytm
- Høyt blodtrykk, unormalt lavt blodtrykk når du reiser deg opp
- Kortpustethet
- Magesmerter, forstoppelse, diaré, munntørrehet, oppkast
- Hetetokter, kraftig svetting, utslett
- Muskelspasmer
- Fall
- Hevelse i armer og/eller ben
- Brystsmerter som ikke skyldes hjertesykdom
- Tap av styrke, utmattelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Melanom (en type hudkreft)
- Anemi (lavt antall røde blodceller)
- Minsket matlyst, vektøkning
- Psykotisk episode, uro
- Impulskontrollforstyrrelser (se nedenfor)
- Plutselige søvnanfall, restless leg-syndrom (ubehagelige fornemmelser i bena med en trang til å bevege dem), vanskeligheter med å åpne munnen, kramper
- Dobbeltsyn, utvidede pupiller, tåkesyn
- Hjertebank
- Besvimelse, blodpropp eller betennelse i en blodåre
- Blødning i magen eller tarmen, magesår, vanskeligheter med å svelge, fordøyelsesproblemer, uvanlig smak i munnen, brennende følelse i tungen, mye luft eller gass i magen (flatulens)
- En allergisk reaksjon, som kan bestå av elveblest, kløe, utslett, hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg, vanskeligheter med å puste eller svelge, kløe
- Manglende evne til å urinere
- Generell følelse av sykdom (utilpasshet)
- Økt nivå av sukker, urinsyre og/eller leverenzymmer i blodet
- Unormale nyrefunksjonstester og/eller blod i urinen

Du kan også oppleve følgende bivirkninger

- Manglende evne til å motstå impulsen til å gjennomføre en handling som kan være skadelig, som kan omfatte:
  - Sterk impuls til overdreven pengespilling til tross for alvorlige personlige eller familiære konsekvenser
  - Endret eller økt seksuell interesse og oppførsel av betydelig bekymring for deg selv eller andre, for eksempel økt seksualdrift
  - Ukontrollerbar overdreven shopping eller pengebruk
  - Overspising (spiser store mengder med mat på kort tid) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn hva som behøves for å tilfredsstille sulten)

**Informér legen din dersom du opplever noe av dette. Han/hun vil da snakke med deg om måter du kan håndtere eller redusere symptomene på**

Følgende bivirkninger har også blitt rapportert, men sjansen for at de vil inntreffe er ikke kjent:

- Lavt antall blodceller (hvite blodceller, blodplater)
- Misbruk av visse medisiner som brukes for å behandle Parkinsons sykdom
- Selvmordsforsøk, følelse av desorientering, økt seksualdrift
- Alvorlige og langvarige unormale øyebevegelser, Horners syndrom (hengende øyelokk, liten pupill og redusert svette på den ene siden av ansiktet), rykninger i øyelokk
- Unormalt pustemønster
- Overdreven produksjon av eller mørkfarget spytt, gnissing av tennene, hikke
- Hårtap, utslett (inkludert et alvorlig utslett som kalles Henoch-Schönlein purpura) mørkfarget svette

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Numient

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar medisinen i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden. Skal brukes innen 90 dager etter at boksen er åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Numient

- Virkestoffer er levodopa og karbidopa
  - Hver 95 mg/23,75 mg hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 95 mg levodopa og 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)
  - Hver 145 mg/36,25 mg hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 145 mg levodopa og 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)
  - Hver 195 mg/48,75 mg hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 195 mg levodopa og 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)
  - Hver 245 mg/61,25 mg hard kapsel med modifisert frisetting inneholder 245 mg levodopa og 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, vinsyre, etylcellulose, hypromellose, natriumstivelseglykolat, natriumlaurylsulfat, povidon, talkum, metakrylsyre – metylmetakrylatkopolymerer (1:1), metakrylsyre – metylmetakrylatkopolymerer (1:2), trietylцитrat, krysskarmellosenatrium og magnesiumstearat
- Innholdsstoffer i det harde kapselskallet er indigokarminlakk (E132), gult jernoksid (E172), titandioksid (E171) og gelatin

- Innholdsstoffene i trykkfargen er SB-6018 blått blekk, skjellakk (E904), propylenglykol og indigokarminlakk (E132)

### **Hvordan Numient ser ut og innholdet i pakningen**

Numient er harde kapsler med modifisert frisetting.

95 mg/23,75 mg: harde kapsler med modifisert frisetting med hvit hoveddel og en blå hette på  $18 \times 6$  mm med IP×066 og 95 trykt med blått blekk.

145 mg/36,25 mg: harde kapsler med modifisert frisetting med lyseblå hoveddel og en blå hette på  $19 \times 7$  mm med IP×066 og 145 trykt med blått blekk.

195 mg/48,75 mg: harde kapsler med modifisert frisetting med gul hoveddel og en blå hette på  $24 \times 8$  mm med IP×066 og 195 trykt med blått blekk.

245 mg/61,25 mg: harde kapsler med modifisert frisetting med blå hoveddel og en blå hette på  $23 \times 9$  mm med IP×066 og 245 trykt med blått blekk.

Numient kapsler leveres i plastbokser med tørkemiddel og plastlokk og er tilgjengelig i bokser med 25, 100 og 240 harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.