

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Utgått markedsføringstillatelse

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Numient 95 mg/23,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 145 mg/36,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 195 mg/48,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 245 mg/61,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 95 mg/23,75 mg

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 95 mg lewodopy i 23,75 mg karbidopy (jednowodnej)

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 145 mg/36,25 mg

Każda kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 145 mg lewodopy i 36,25 mg karbidopy (jednowodnej)

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 195 mg/48,75 mg

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 195 mg lewodopy i 48,75 mg karbidopy (jednowodnej)

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 245 mg/61,25 mg

Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 245 mg lewodopy i 61,25 mg karbidopy (jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 95 mg/23,75 mg

Biały korpus i niebieskie wieczko, o wymiarach 18 × 6 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „95”.

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 145 mg/36,25 mg

Jasnoniebieski korpus i niebieskie wieczko, o wymiarach 19 × 7 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „145”.

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 195 mg/48,75 mg

Żółty korpus i niebieskie wieczko, o wymiarach 24 × 8 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „195”.

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 245 mg/61,25 mg

Niebieski korpus i niebieskie wieczko, o wymiarach 23 × 9 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „245”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie choroby Parkinsona u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Numient doustnie, w przybliżeniu co sześć godzin. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego częściej niż pięć razy na dobę.

Kapsułki o każdej mocy można stosować oddzielnie lub w połączeniu z kapsułkami o innych mocach, w zależności od potrzeby. Nie zbadano stosowania produktu leczniczego Numient z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę.

Rozpoczynając leczenie, należy przestrzegać zaleceń odnośnie dawkowania i w zależności od odpowiedzi klinicznej dostosować dawkę.

Dawka początkowa i dostosowywanie dawki u pacjentów nieleczonych uprzednio lewodopą

Dawkę początkową stanowi jedna kapsułka zawierająca 95 mg lewodopy i 23,75 mg karbidopy, podawana trzy razy na dobę przez pierwsze trzy dni; dawkę tę można zwiększyć do jednej kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu twardej zawierającej 145 mg lewodopy i 36,25 mg karbidopy podawanej trzy razy na dobę od 4 dnia leczenia.

Dalszego zwiększania dawki dokonuje się indywidualnie na podstawie odpowiedzi klinicznej. Dawka dobową musi być wyznaczona poprzez staranne dostosowywanie. Pacjenci powinni przyjmować najniższą dawkę, jaka pozwala uzyskać kontrolę objawów przy zminimalizowanych działaniach niepożądanych, takich jak dyskineza i mdłości.

Doświadczenie w stosowaniu całkowitej dawki dobowej lewodopy przekraczającej 1 170 mg u pacjentów nieleczonych uprzednio lewodopą jest ograniczone.

Zmiana leczenia z produktu leczniczego o natychmiastowym uwalnianiu zawierającego lewodopę/inhibitor dopa-dekarboksylazy (DDC) (karbidopa lub benserazyd) na produkt leczniczy Numient

Ze względu na charakterystykę farmakokinetyczną produktu leczniczego Numient, dawki i częstość podawania dawek produktu leczniczego Numient nie są bezpośrednio wymienne z innymi produktami leczniczymi o natychmiastowym uwalnianiu zawierającymi lewodopę/inhibitor DDC (patrz punkt 5.2).

W przypadku pacjentów zmieniających po raz pierwszy leczenie z zawierającego lewodopę/inhibitor DDC produktu leczniczego o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Numient zaleca się ustalanie dawki początkowej według wytycznych dotyczących dawkowania przedstawionych w Tabeli 1.

Tabela 1: Wytyczne dotyczące zmiany leczenia z produktu leczniczego zawierającego lewodopę/inhibitor DDC o natychmiastowym uwalnianiu na produkt leczniczy Numient u pacjentów z chorobą Parkinsona

Całkowita dobową dawkę lewodopy w zawierającym lewodopę/inhibitor DDC produkcie leczniczym o natychmiastowym uwalnianiu (w mg)	Całkowita początkowa dobową dawkę produktu leczniczego Numient (mg lewodopy)	Sugerowana początkowa liczba kapsułek produktu leczniczego Numient
od 400 do 549	855	3 kapsułki twarde 95 mg/23,75 mg trzy razy na dobę
od 550 do 749	1 140	4 kapsułki twarde 95 mg/23,75 mg trzy razy na dobę
od 750 do 949	1 305	3 kapsułki twarde 145 mg/36,25 mg trzy razy na dobę
od 950 do 1 249	1 755	3 kapsułki twarde 195 mg/48,75 mg trzy razy na dobę
≥1 250	2 340	4 kapsułki twarde 195 mg/48,75 mg trzy razy na dobę
	2 205	3 kapsułki twarde 245 mg/61,25 mg trzy razy na dobę

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z produktu leczniczego o natychmiastowym uwalnianiu zawierającego lewodopę/inhibitor DDC plus inhibitor katecholo-O-metylotransferazy (COMT) (taki jak entakapon) na produkt leczniczy Numient, zaleca się ustalanie dawki początkowej według wytycznych dotyczących dawkowania przedstawionych w Tabeli 2.

Tabela 2: Wytyczne dotyczące zmiany leczenia z produktu leczniczego o natychmiastowym uwalnianiu zawierającego lewodopę/inhibitor DDC plus inhibitor katecholo-O-metylotransferazy (COMT) (taki jak entakapon) na produkt leczniczy Numient u pacjentów z chorobą Parkinsona

Całkowita dobową dawkę lewodopy (w mg) przyjmowanej w skojarzeniu lewodopa/inhibitor DDC/entakapon	Całkowita początkowa dobową dawkę produktu leczniczego Numient (mg lewodopy)	Sugerowana początkowa liczba kapsułek produktu leczniczego Numient
od 400 do 549	1 140	4 kapsułki twarde 95 mg/23,75 mg trzy razy na dobę
od 550 do 749	1 470	2 kapsułki twarde 245 mg/61,25 mg trzy razy na dobę
od 750 do 949	1 755	3 kapsułki twarde 195 mg/48,75 mg trzy razy na dobę
od 950 do 1 249	2 205	3 kapsułki twarde 245 mg/61,25 mg trzy razy na dobę
≥1 250	2 940	4 kapsułki twarde 245 mg/61,25 mg trzy razy na dobę

U pacjentów, którzy zmieniają leczenie z innych produktów leczniczych zawierających lewodopę/inhibitor DDC na produkt leczniczy Numient należy tak dostosować dawkę, aby utrzymać wystarczającą kontrolę objawów. Częstość dawkowania można zmienić z podawania produktu leczniczego trzy razy na dobę do, maksymalnie, pięciu razy na dobę, jeśli stopień kontroli objawów nie jest wystarczający. Zebrano niewiele danych z badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Numient w dawkach przekraczających 2 450 mg lewodopy i 612,5 mg karbidopy u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Ostateczna całkowita dawka dobową lewodopy podawanej w produkcie leczniczym Numient jest około dwukrotnie większa od ostatecznej całkowitej dawki dobowej lewodopy podawanej w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu, a ostateczna całkowita dawka dobową lewodopy podawanej w produkcie leczniczym Numient jest około trzykrotnie większa od ostatecznej całkowitej dawki dobowej lewodopy podawanej w skojarzeniu produktów leczniczych lewodopa/inhibitor DDC/entakapon.

Zmiana leczenia w szczególnym przypadku stosowania innego produktu leczniczego z lewodopą/inhibitorem DDC o zmodyfikowanym uwalnianiu na Numient

W przypadku pacjentów leczonych obecnie innymi produktami leczniczymi z lewodopą/inhibitorem DDC o zmodyfikowanym uwalnianiu niewiele jest dostępnych danych dotyczących zmiany na produkt leczniczy Numient. Może zajść potrzeba zmniejszenia o około 30% początkowej całkowitej dawki dobowej produktu leczniczego Numient, podanej w Tabeli 1 powyżej, zwłaszcza u tych pacjentów, którzy zmieniają produkt leczniczy z lewodopą/inhibitorem DDC o zmodyfikowanym uwalnianiu na produkt leczniczy Numient.

Leczenie podtrzymujące

Ponieważ choroba Parkinsona ma charakter postępujący, zaleca się okresowe oceny kliniczne. Leczenie należy ustalać indywidualnie i dostosowywać do każdego pacjenta, w zależności od pożądanej reakcji terapeutycznej.

Skojarzenie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona

Produkt leczniczy o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierający lewodopę/karbidopę można stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona. Może być jednak wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Zgłaszano sporadyczne przypadki zespołu objawów przypominającego złośliwy zespół neuroleptyczny (neuroleptic malignant syndrome, NMS) po zmniejszeniu dawek lub przerwaniu leczenia produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę/karbidopę. Konieczna jest uważna obserwacja pacjentów w razie nagłego zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania produktu leczniczego w kapsułkach o zmodyfikowanym uwalnianiu z lewodopą/karbidopą, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.4).

Jeżeli konieczne jest zastosowanie znieczulenia ogólnego, leczenie produktem leczniczym w kapsułkach o zmodyfikowanym uwalnianiu z lewodopą/karbidopą można kontynuować dopóty, dopóki pacjentowi wolno będzie przyjmować produkty lecznicze doustnie. W razie czasowego przerwania leczenia należy podać zwykłą dawkę, gdy tylko pacjent będzie w stanie przyjąć produkt leczniczy doustnie.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ czynności nerek na klirens lewodopy/karbidopy jest ograniczony (patrz punkt 5.2). Nie badano stosowania produktu leczniczego Numient u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się ostrożne stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania produktu Numient u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaleca się ostrożne stosowanie tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Numient u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Numient należy połknąć, popijając szklanką wody. Można go przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Spożycie wysokokalorycznego posiłku zawierającego dużą ilość tłuszczu opóźnia wchłanianie lewodopy o dwie godziny. Ponadto posiłki wysokobiałkowe mogą osłabić odpowiedź kliniczną na skutek zmniejszenia wchłaniania lewodopy (patrz punkt 4.5). Dlatego produkt leczniczy Numient nie powinien być przyjmowany jednocześnie z posiłkami wysokobiałkowymi. Kapsułkę twardą o zmodyfikowanym uwalnianiu należy połykać w całości, nie rozgryzając jej ani nie krusząc, aby zachować właściwości zmodyfikowanego uwalniania produktu leczniczego zawierającego lewodopę/karbidopę. Ewentualnie, jeżeli pacjent ma trudności z przełykaniem kapsułki, można ostrożnie otworzyć kapsułkę, wysypać całą jej zawartość na niewielką ilość (np. 2 łyżki stołowe) miękkiego produktu spożywczego, takiego jak mus jabłkowy, jogurt lub pudding i w ten sposób podać lek. Mieszaninę produktu leczniczego z pokarmem należy połknąć w całości niezwłocznie po przygotowaniu, bez przeżuwania, i nie należy jej przechowywać do wykorzystania później. Nie można wykluczyć, że podgrzewanie może zmienić właściwości produktu leczniczego. W związku z tym nie należy podgrzewać produktu leczniczego ani dodawać go do gorącego jedzenia.

Produktów zawierających siarczki żelaza(II) nie należy podawać wraz z lewodopą/karbidopą; przerwa pomiędzy podaniem tych substancji powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Guz chromochłonny.
- Równoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO). Stosowanie tych inhibitorów należy przerwać na co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.5).
- Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) i (lub) nieurazowa rhabdomyoliza w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na OUN i zaburzenia psychiczne

Senność i epizody nagłego zaśnięcia

Stosowanie lewodopy może mieć związek z sennością i epizodami nagłego zaśnięcia (patrz punkt 4.7). Bardzo rzadko zgłaszano epizody nagłego zaśnięcia podczas codziennej aktywności, w niektórych przypadkach bez świadomości tego faktu ani znaków ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i zalecić im zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w trakcie leczenia (patrz punkt 4.7). Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody

nagłego zaśnięcia, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto można rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)

Zgłaszane były sporadyczne przypadki zespołu objawów przypominającego NMS w związku ze zmniejszeniem dawek lub przerwaniem leczenia produktami leczniczymi zawierającymi lewodopę/karbidopę. NMS jest zagrażającą życiu chorobą objawiającą się gorączką lub hipertermią i może wiązać się z rabdomiolizą. Zgłaszano objawy ze strony układu nerwowego, takie jak sztywność mięśni, mimowolne ruchy, zaburzenia świadomości, zmiany stanu psychicznego. Inne obserwowane zaburzenia obejmują zaburzenia czynności układu autonomicznego, tachykardię, przyspieszony oddech, pocenie się, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, jak również zmiany wyników badań laboratoryjnych, takie jak wzrost poziomu kinazy fosfokreatynowej, leukocytoza, mioglobinuria oraz wzrost poziomu mioglobiny w surowicy. Dlatego też konieczna jest uważna obserwacja pacjentów w razie nagłego zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania lewodopy/karbidopy, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpsychotyczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia psychiczne

U pacjentów leczonych lewodopą, a także po rozpoczęciu leczenia bądź zwiększeniu dawki lewodopy, mogą ujawniać się nowe zaburzenia psychiczne lub zaostrzać istniejące oraz występować zmiany w zachowaniu, które mogą być poważne, na przykład zachowania przypominające psychozę oraz zachowania samobójcze. Takie zaburzenia myślenia i zachowania mogą wyrażać się jednym lub wieloma objawami, w tym niepokojem, depresją, myślami paranoicznymi, urojeniami, omamami, splątaniem, zachowaniami przypominającymi psychozę, dezorientacją, zachowaniami agresywnymi, pobudzeniem i majaczeniem.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia lewodopą/karbidopą pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi występującymi obecnie lub w przeszłości, z uwagi na ryzyko zaostrzenia psychozy. Ponadto niektóre produkty lecznicze stosowane w leczeniu psychozy mogą powodować zaostrzenie objawów choroby Parkinsona i zmniejszyć skuteczność lewodopy/karbidopy. Pacjentów jednocześnie stosujących przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, należy uważnie monitorować pod kątem ewentualnego zaostrzenia objawów choroby Parkinsona, szczególnie w przypadkach stosowania antagonistów receptora D2 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjentów należy systematycznie obserwować pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Pacjentów oraz ich opiekunów należy poinformować o tym, że podczas leczenia agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, mogą wystąpić objawy behawioralne zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologiczna skłonność do gier hazardowych, wzrost popędu płciowego (libido), zwiększenie aktywności seksualnej, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się, jedzenie kompulsywne i zespół dysregulacji dopaminergicznej. W razie wystąpienia powyższych objawów zaleca się zrewidowanie prowadzonego leczenia.

Dyskinezy

Produkty lecznicze zawierające lewodopę wywołują dyskinezy, co może wymagać dostosowania leczenia. Karbidopa powoduje, że więcej lewodopy dociera do mózgu i powstaje tam więcej dopaminy, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony OUN, w tym dyskinezy. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem występowania dyskinezy lub zmian w jej przebiegu i odpowiednie dostosowanie dawek lewodopy/karbidopy.

Niedociśnienie ortostatyczne

Lewodopa/karbidopa może powodować niedociśnienie ortostatyczne. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących powodować niedociśnienie ortostatyczne, np. produktów leczniczych na nadciśnienie, należy zachować ostrożność przy podawaniu lewodopy/karbidopy.

Jaskra

Pacjentów z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania można leczyć lewodopą/karbidopą z zachowaniem ostrożności pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a pacjent podczas leczenia jest dokładnie monitorowany pod kątem zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Czerniak

Z badań epidemiologicznych wynika, że u pacjentów z chorobą Parkinsona ryzyko rozwoju czerniaka jest większe (od dwóch do około sześciu razy) niż w ogólnej populacji. Nie wiadomo, czy to podwyższone ryzyko jest spowodowane samą chorobą Parkinsona, czy innymi czynnikami, takimi jak produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby Parkinsona.

Z wyżej wymienionych powodów zaleca się pacjentom i lekarzom przepisującym produkty lecznicze przeprowadzanie częstych i regularnych kontroli pod kątem czerniaka podczas stosowania lewodopy/karbidopy, zwłaszcza u pacjentów z podejrzanymi, niezdiagnozowanymi zmianami skórnymi lub z czerniakiem stwierdzonym w wywiadzie. Zaleca się okresowe badania skóry wykonywane przez odpowiednio wykwalifikowane osoby (np. lekarzy dermatologów).

Badania laboratoryjne

W wypadku długotrwałego leczenia lewodopą/karbidopą obserwowane zmniejszenie ilości hemoglobiny i wartości hematokrytu. Podczas przedłużonego leczenia zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego oraz nerek.

Produkty zawierające lewodopę/karbidopę mogą powodować fałszywie dodatnie wyniki badań na obecność ciał ketonowych, jeśli stosuje się testy paskowe do wykrycia ketonurii. Gotowanie próbek moczu nie ma wpływu na ten wynik. Określanie glikozurii z wykorzystaniem oksydazy glukozowej może dać fałszywie ujemny wynik.

Populacje szczególne

Lewodopa/karbidopa powinna być ostrożnie podawana pacjentom z chorobą niedokrwienną serca, ciężką chorobą sercowo-naczyniową lub płuc, astmą oskrzelową, chorobą nerek, wątroby lub gruczołów dokrewnych, a także chorobą wrzodową w wywiadzie (z uwagi na możliwość wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego) bądź drgawkami w wywiadzie.

Należy zachować ostrożność podczas podawania lewodopy/karbidopy pacjentom ze stwierdzonym w wywiadzie zawalec mięśnia sercowego, u których utrzymuje się migotanie przedsionków, częstoskurcz węzłowy lub arytmia komorowa. U takich pacjentów czynność serca powinno się monitorować szczególnie dokładnie podczas początkowego dostosowywania dawki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy

Stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminooksydazy należy przerwać na co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lewodopą/karbidopą w postaci kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy Numient można przyjmować jednocześnie z zalecaną dawką inhibitora MAO selektywnego dla inhibitora MAO typu B, takiego jak selegilina i rasagilina. Stwierdzono interakcję między lewodopą oraz inhibitorami MAO typu B, które wzmacniają działanie lewodopy. Takie skojarzenie produktów leczniczych może wiązać się z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym.

W przypadku dodania inhibitora MAO selektywnego dla typu B dawka lewodopy może wymagać zmniejszenia. Pacjenci powinni otrzymywać leczenie podtrzymujące najniższą dawkę, która umożliwi kontrolę objawów przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych.

Antagoniści receptora dopaminowego D2, benzodiazepiny i izoniazyd

Antagoniści receptora dopaminowego D2 (np. pochodne fenotiazyny i butyrofenonu, rysperydon), benzodiazepiny i izoniazyd mogą zmniejszać działanie lecznicze lewodopy. Należy uważnie monitorować pacjentów przyjmujących te produkty lecznicze w skojarzeniu z lewodopą/karbidopą pod kątem utraty reakcji terapeutycznej.

Trójpierścieniowe przeciwdepresyjne produkty lecznicze

W rzadkich przypadkach podczas równoczesnego stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i lewodopy/karbidopy zgłaszano działania niepożądane, takie jak nadciśnienie i dyskineza.

Przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Odnotowano występowanie objawowego niedociśnienia ortostatycznego po dodaniu lewodopy i inhibitora dekarboksylazy w leczeniu pacjentów otrzymujących niektóre produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe. W okresie dostosowywania dawki produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu może być wymagana zmiana dawki przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Przeciwholinoergiczne produkty lecznicze

Przeciwholinoergiczne produkty lecznicze mogą wykazywać działanie synergistyczne z lewodopą i zmniejszać drżenia. Jednoczesne ich stosowanie może jednak spowodować zaostrzenie zaburzeń związanych z ruchami mimowolnymi. Przeciwholinoergiczne produkty lecznicze mogą osłabiać działanie lewodopy z uwagi na opóźnione wchłanianie. Konieczne może być dostosowanie dawki lewodopy.

Fenytoina i papaweryna

Odnotowano rzadkie przypadki zmniejszenia korzystnego działania lewodopy w leczeniu choroby Parkinsona przez fenytoinę i papawerynę. Należy uważnie monitorować pacjentów przyjmujących te produkty lecznicze w skojarzeniu z lewodopą/karbidopą pod kątem utraty reakcji terapeutycznej.

Inhibitory COMT

Nie zbadano wpływu jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą w kapsułkach o zmodyfikowanym uwalnianiu z inhibitorami COMT, takimi jak entakapon. Wykazano, że skojarzenie entakaponu i lewodopy/karbidopy zwiększa biodostępność lewodopy o 30%. Może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawki produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą w kapsułkach o zmodyfikowanym uwalnianiu w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów COMT.

Sole żelaza(II)

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania lewodopy/karbidopy i soli żelaza(II) lub preparatów multiwitaminowych zawierających sole żelaza(II). Sole żelaza(II) mogą tworzyć chelaty z lewodopą i karbidopą. Produktów leczniczych zawierających siarczki żelaza(II) nie należy podawać wraz z lewodopą/karbidopą; przerwa pomiędzy podaniem tych substancji powinna być jak najdłuższa (patrz punkt 4.2).

Interakcje z alkoholem

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Numient z alkoholem do 40% obj. nie spowodowało *in vivo* uderzeniowego uwolnienia dawki (dose dumping) lewodopy ani karbidopy.

Interakcje z żywnością

U zdrowych osób dorosłych doustne podanie produktu leczniczego Numient po wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłku powodowało zmniejszenie C_{max} o 21% lewodopy, przy czym całkowite wchłanianie lewodopy (AUC_{inf}) było podobne, jak po podawaniu na czczo (wzrost o 13%) (patrz punkt 5.2). Podawanie z wysokotłuszczowymi, wysokokalorycznymi posiłkami opóźnia wchłanianie lewodopy o maksymalnie 2 godziny (patrz punkt 4.2).

Po podawaniu zawartości kapsułki twardej o zmodyfikowanym uwalnianiu wysypanej na niewielką ilość (np. 2 łyżki stołowe) miękkiego produktu spożywczego, takiego jak mus jabłkowy, jogurt lub pudding, obserwowano podobną szybkość i stopień wchłaniania lewodopy jak po podawaniu na czczo.

Lewodopa jest transportowana tymi samymi szlakami, co niektóre aminokwasy; wysokobiałkowe posiłki mogą zatem upośledzać wchłanianie lewodopy.

Wpływ lewodopy i karbidopy na metabolizm innych produktów leczniczych

Nie badano działania inhibicyjnego ani indukcyjnego lewodopy i karbidopy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak lub mała liczba danych dotyczących stosowania lewodopy/karbidopy u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Numient nie powinien być stosowany podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że korzyści dla matki przeważają nad możliwym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Karbidopa jest wydzielana do mleka szczurzego, nie wiadomo jednak, czy karbidopa lub jej metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. W badaniu z udziałem jednej karmiącej piersią matki z chorobą Parkinsona, odnotowano wydzielanie lewodopy do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących działania lewodopy/karbidopy lub ich metabolitów na noworodki/niemowlęta. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Numient.

Płodność

Brak danych o wpływie lewodopy lub karbidopy na płodność u ludzi. Oceniano wpływ lewodopy na płodność w badaniach na myszach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lewodopa może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane, takie jak senność i zawroty głowy, odnotowane podczas stosowania tego produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą w kapsułkach o zmodyfikowanym uwalnianiu, mogą wpływać na zdolność niektórych pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjenci leczeni z lewodopą/karbidopą w kapsułkach o zmodyfikowanym uwalnianiu, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego zaśnięcia, muszą być poinformowani o konieczności

powstrzymania się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których upośledzenie czujności mogłoby stanowić zagrożenie dla nich samych lub dla innych osób (np. podczas obsługi maszyn) i prowadzić do poważnych obrażeń ciała lub śmierci, dopóki takie nawracające epizody oraz senność nie ustąpią (patrz również punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Numient były mdłości, występujące u około 12% pacjentów; zawroty głowy, bóle głowy oraz dyskineza, występujące u około 8% pacjentów; oraz bezsenność, występująca u około 6% pacjentów. W badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Numient zgłaszano ciężkie zdarzenia związane z krwawieniem z przewodu pokarmowego (niezbyt często) i obrzękiem limfatycznym na tle alergicznym (niezbyt często). Podczas stosowania produktów leczniczych zawierających lewodopę/karbidopę może wystąpić zespół objawów przypominających złośliwy zespół neuroleptyczny oraz rabdomioliza, jednak nie stwierdzono takich przypadków w badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Numient.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i częstością (Tabela 3). Częstość definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania przedstawiono od najbardziej do najmniej ciężkich.

Tabela 3. Działania niepożądane

	Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Numient			
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana ^{a)}
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Czerniak (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość	Agranulocytoza, trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszony apetyt, zwiększenie masy ciała	
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia poznawcze, stan splątania, omamy, depresja (patrz punkt 4.5), zaburzenia lękowe, koszmary senne, bezsenność	Epizody psychotyczne, zaburzenia kontroli impulsów (patrz punkt 4.4), pobudzenie	Próba samobójcza (patrz punkt 4.4), dezorientacja, zespół dysregulacji dopaminergicznej, euforia, wzrost libido
Zaburzenia układu nerwowego		Dystonia, występowanie stanów „ON” i „OFF”, dyskineza, senność, zaburzenia chodu, zawroty głowy, zaostrzenie choroby Parkinsona, parestezja, ból głowy, drżenia	Drgawki, epizody nagłego zaśnięcia (patrz punkt 4.4), szczękocisk, zespół niespokojnych nóg	Złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkty 4.3 i 4.4), ataksja
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie, podwójne widzenie, mydriaza	Napady wejrzeniowe, uaktywnienie utajonego zespołu Hornera, kurcz powiek
Zaburzenia serca		Zaburzenia rytmu pracy serca ^{b)} (patrz punkt 4.4)	Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkty 4.4 i 4.9), nadciśnienie (patrz punkt 4.5)	Omdlenia, zakrzepowe zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszności		Nieprawidłowy rytm oddechu, chrypka
Zaburzenia żołądka i jelit	Mdłości	Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, wymioty	Krwawienia z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa (patrz punkt 4.4), trudności w połykaniu,	Ciemne zabarwienie śliny, bruksizm, czkawka, ślinotok

	Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych produktu leczniczego Numient			
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Nieznana^{a)}
			niestrawność, opaczne odczuwanie smaku, ból języka, wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się, wysypka (patrz punkt 4.3)	Obrzęk limfatyczny na tle alergicznym, świąd (patrz punkt 4.3)	Zapalenie naczyń związane z IgA (Henocha i Schönleina), pokrzywka (patrz punkt 4.3), wypadanie włosów, rozległa wysypka, ciemne zabarwienie potu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu	Ciemne zabarwienie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Upadki, obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej pochodzenia naczyniowego, astenia, zmęczenie	Złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne			Podwyższone wartości AspAT, AlAT, LDH, bilirubiny, cukru we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego; obniżone wartości hemoglobiny i hematokrytu; krew w moczu	Podwyższone wartości azotu mocznika, fosfatazy alkalicznej; dodatni odczyn Coombsa; leukocyty i bakterie w moczu

a) Działan niepożądanych nie odnotowano w toku badań klinicznych nad produktem leczniczym Numient, ale zgłaszano je dla innych produktów leczniczych zawierających lewodopę/karbidopę.

b) Termin obejmujący łącznie migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy, blok lewej odnogi pęczka Hisa, zespół chorej zatoki, bradykardię i tachykardię.

Opis wybranych działań niepożądanych

Epizody nagłego zaśnięcia

Stosowanie produktu leczniczego Numient wiąże się z sennością i z bardzo rzadkimi przypadkami nadmiernej senności w ciągu dnia i epizodami nagłego zaśnięcia.

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę może wystąpić patologiczna skłonność do gier hazardowych, wzrost popędu płciowego (libido), zwiększenie aktywności seksualnej, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, niepohamowane objadanie się i jedzenie kompulsywne (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań laboratoryjnych

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki fałszywie dodatniej diagnozy guza chromochłonnego u pacjentów leczonych lewodopą/karbidopą. Należy zachować ostrożność przy interpretacji poziomów katecholamin i ich metabolitów w osoczu i moczu u pacjentów leczonych lewodopą lub lewodopą/karbidopą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Nadmierna stymulacja układu dopaminergicznego może wywołać ostre objawy podmiotowe przedawkowania lewodopy/inhibitora DDC. Dawki rzędu kilku gramów mogą spowodować zaburzenia ze strony OUN i rosnące prawdopodobieństwo zaburzeń sercowo-naczyniowych (np. niedociśnienia tętniczego, tachykardii zatokowej), a przy wyższej dawce mogą wystąpić poważniejsze zaburzenia psychiczne. Przedawkowanie lewodopy może spowodować powikłania ogólnoustrojowe będące wynikiem nadmiernej stymulacji układu dopaminergicznego.

Leczenie

Postępowanie w razie ostrego przedawkowania produktów zawierających lewodopę/DDC jest takie samo, jak po ostrym przedawkowaniu lewodopy. Pirydoksyna nie jest skuteczna w odwracaniu działania tego skojarzenia produktów leczniczych. Należy zastosować monitorowanie elektrokardiograficzne i uważnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia arytmii; w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwyrtmiczne. Dalsze postępowanie zależy od wskazań klinicznych lub zaleceń krajowego ośrodka kontroli zatruc, o ile są dostępne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie Parkinsona — leki dopaminergiczne, kod ATC: N04BA02

Mechanizm działania

Lewodopa jest prekursorem dopaminy i jest stosowana w chorobie Parkinsona w celu substytucji dopaminy.

Karbidopa jest inhibitorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych we krwi obwodowej. Zapobiega metabolizowaniu lewodopy do dopaminy w krążeniu obwodowym, co zapewnia dotarcie większej ilości lewodopy do mózgu, gdzie dopamina wywiera działanie lecznicze. Przy

podawaniu w skojarzeniu z karbidopą można stosować niższe dawki lewodopy, co ogranicza występowanie i nasilenie działań niepożądanych w układzie obwodowym.

Działanie farmakodynamiczne

Lewodopa podawana doustnie jest szybko metabolizowana do dopaminy w tkankach pozamózgowych, tak że jedynie mała część z podanej dawki dociera w postaci niezmienionej do ośrodkowego układu nerwowego. Z tego powodu do osiągnięcia odpowiedniego działania leczniczego wymagane są duże dawki lewodopy, a ich podawanie może wiązać się z mdłościami i innymi działaniami niepożądanymi, z których część można przypisać powstawaniu dopaminy w tkankach pozamózgowych.

Karbidopa hamuje dekarboksylację lewodopy w tkankach obwodowych. Karbidopa nie przechodzi przez barierę krew-mózg i nie wpływa na metabolizm lewodopy w ośrodkowym układzie nerwowym. Ponieważ takie działanie hamujące dekarboksylację ograniczone jest do tkanek pozamózgowych, dzięki podawaniu karbidopy wraz z lewodopą więcej lewodopy może dotrzeć do mózgu. Dodanie karbidopy do lewodopy ogranicza skutki dekarboksylacji lewodopy w układzie obwodowym (mdłości, wymiotów) dekarboksylacji lewodopy; karbidopa nie ogranicza jednak działań niepożądanych lewodopy na ośrodkowy układ nerwowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z chorobą Parkinsona nieleczeni uprzednio lewodopą

APEX-PD

Skuteczność produktu leczniczego Numient u pacjentów z chorobą Parkinsona we wczesnym stadium określono w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym przez 30 tygodni metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, ze stosowaniem stałej dawki. W badaniu uczestniczyło 381 pacjentów z medianą czasu trwania choroby wynoszącą jeden rok, którzy uprzednio mieli ograniczoną ekspozycję lub nie byli narażeni na lewodopę i agonistów dopaminy. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie stałych dawek innych produktów leczniczych na chorobę Parkinsona. Spełniający kryteria kwalifikacyjne pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1:1:1) do grup leczenia: przyjmującej placebo lub jednej z trzech grup przyjmujących lewodopę/karbidopę trzy razy na dobę w dawkach 145 mg/36,25 mg; 245 mg/61,25 mg lub 390 mg/97,5 mg. Pacjentom nie wolno było przyjmować dodatkowo lewodopy ani inhibitorów katecho-O-metylotransferazy (COMT). Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu rozpoczęli leczenie od dawki 95 mg lewodopy/23,75 mg karbidopy trzy razy na dobę. Dawkę zwiększano, poczynając od Dnia 4, osiągając najwyższą dawkę docelową (390 mg lewodopy/97,5 mg karbidopy trzy razy na dobę) w Dniu 22.

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności stanowiła średnia zmiana wyniku względem wartości w punkcie początkowym w ujednoliconej skali oceny choroby Parkinsona (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) część II (czynności życia codziennego) plus wyniku dotyczącego motoryki z części III w Tygodniu 30 lub w momencie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu. W kategorii pierwszorzędowego wskaźnika w każdej z trzech grup leczonych produktem leczniczym z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu wykazano znaczną statystyczną przewagę nad placebo (Tabela 4).

Tabela 4: Średnia zmiana łącznego wyniku oceny w skali UPDRS część II plus część III w Tygodniu 30 (lub w momencie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu) względem wartości w punkcie początkowym u pacjentów z chorobą Parkinsona nieleczonych uprzednio lewodopą (APEX-PD)

Średni wynik oceny w skali UPDRS (część II i część III) ^{a)}			
Leczenie	Punkt początkowy ^{b)}	Tydzień 30 (lub w momencie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu)	Zmiana względem wartości w punkcie początkowym w Tygodniu 30 (lub w momencie przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu) ^{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) W skali UPDRS wyższa punktacja oznacza cięższe upośledzenie funkcjonowania.

b) Wszystkie wartości podano dla 361 pacjentów z populacji zgodnej z intencją leczenia, dla których istnieją poprawne wartości na zakończenie badania.

c) Wartości ujemne wskazują na poprawę w porównaniu z wartością w punkcie początkowym.

d) Trzy razy na dobę.

e) Wartość p nie przekracza 0,05 w porównaniu z placebo.

Pacjenci w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Numient u pacjentów z chorobą Parkinsona w zaawansowanym stadium oceniano w 2 badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i aktywnie kontrolowanych: badaniu równoległym ADVANCE-PD (badanie IPX066-B09-02; 22 tygodnie) i badaniu naprzemiennym ASCEND-PD (badanie IPX066-B-09-06 część 1, 11 tygodni).

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był czas w stanie „off” (czas, kiedy produkt leczniczy nie działa) podczas godzin czuwania. Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas „off”, czas „on” (czas, kiedy produkt leczniczy działa) bez kłopotliwej dyskinezy oraz punktację UPDRS części II+III. W badaniu ADVANCE-PD oceniano także ogólne kliniczne wrażenie zmiany (skala CGIC).

ADVANCE-PD

Badanie ADVANCE-PD trwało 22 tygodnie i obejmowało trzytygodniowy okres dostosowywania dawki za pomocą lewodopy/karbidopy o natychmiastowym uwalnianiu przed trwającym sześć tygodni okresem przechodzenia na stosowanie produktu leczniczego Numient. Następnie pacjenci byli randomizowani do prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, 13-tygodniowego okresu leczenia zoptymalizowaną lewodopą/karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu lub produktem leczniczym Numient. Do badania włączono 471 pacjentów, którzy uprzednio byli leczeni według ustalonego schematu dawkowania, przyjmując co najmniej 400 mg lewodopy na dobę. Utrzymywano stałą dawkę innych produktów leczniczych na chorobę Parkinsona. Pacjentom podczas badania nie wolno było przyjmować dodatkowo produktów leczniczych zawierających lewodopę/karbidopę ani inhibitorów katechole-O-metylotransferazy (COMT). Zrandomizowano łącznie 393 pacjentów (średnia wieku 63,2 lat, 65% mężczyzn).

ASCEND-PD

Badanie ASCEND-PD było randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w dwóch okresach, z zastosowaniem dwóch rodzajów leczenia w układzie naprzemiennym, do którego włączono 110 pacjentów, którzy byli leczeni według stałego schematu dawkowania lewodopy/karbidopy/entakaponu (LCE) w ilości co najmniej 400 mg lewodopy na dobę. Minimalna częstość podawania wynosiła co najmniej cztery razy na dobę przez co najmniej cztery tygodnie poprzedzające włączenie do badania. Dawki dodatkowych produktów leczniczych na chorobę Parkinsona były stałe podczas badania. Leczenie LCE zmieniano na produkt leczniczy Numient w okresie sześciu tygodni. Po zmianie 91 pacjentów biorących udział w badaniu (średnia wieku 64,1 lat, 75% mężczyzn) było randomizowanych do grupy otrzymujących produkt leczniczy Numient, a następnie LCE (jak przed badaniem) lub odwrotnie. Wszystkie dane dotyczące

skuteczności pochodzą od 84 pacjentów, którzy ukończyli badanie, z wyjątkiem danych z dzienników pacjenta, które uzyskano od 83 pacjentów. Każdy okres badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby trwał 2 tygodnie. Między okresami badania wszyscy pacjenci otrzymywali przez 1 tydzień leczenie produktem leczniczym Numient w schemacie otwartym.

Najczęściej rejestrowanymi dodatkowymi produktami leczniczymi na chorobę Parkinsona u pacjentów randomizowanych były agoniści dopaminy (64%) oraz inhibitory MAO (37%).

Wyniki

Wyniki badania głównego podsumowano w Tabeli 5.

Utgått markedsføringstillatelse

Tabela 5: Główne wyniki badań u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona

Badanie	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (naprzemienne)	
Liczba pacjentów				
N, którzy zostali włączeni	471		110	
N, którzy dokonali zmiany	450		110	
N, którzy zostali zrandomizowani	393		91	
N, którzy ukończyli	368		84	
Cechy pacjentów randomizowanych				
Wiek [lata (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Czas trwania PD [lata (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Rezultaty				
Grupy badania	Numient	IR L-dopa[†]	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dawka (mg), mediana (zakres)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 495 (735; 4 900)	600 (400; 1 600)
Odsetek czasu „off”*				
Punkt początkowy, średnia	36,9%	36,0%	36,1%	
Punkt końcowy, średnia	23,8%	29,8%	24,0%	32,5%
Różnica (95% CI)	-5,8% (-8,8; -2,7)		-8,6% (-12,4; -4,7)	
Wartość p	<0,0001		<0,0001	
Czas „off” (h)*				
Punkt początkowy, średnia	6,1	5,9	5,9	
Zmiana w punkcie końcowym	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Różnica (95% CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
Wartość p	<0,0001		<0,0001	
Czas „on” bez kłopotliwej dyskinezji (h)*				
Punkt początkowy, średnia	10,0	10,1	9,8	
Zmiana w punkcie końcowym	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Różnica (95% CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
Wartość p	0,0002		<0,0001	
Punktacja UPDRS_{II-III}				
Punkt początkowy, średnia	32,3	32,4	32,0	
Zmiana w punkcie końcowym	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Różnica (95% CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
Wartość p	<0,0001		0,0233	
Analiza pacjentów reagujących				
≥1 godzina poprawy czasu „off” (95% CI)	63,2% (56,5; 69,9)	45,3% (38,3; 52,4)	64,0% (54,1; 74,0)	50,0% (39,6; 60,5)
Wartość p	<0,0001		0,0094	
Znaczna poprawa CGI-L (95% CI)	40,0% (33,2; 46,8)	13,7% (8,8; 18,6)	Nd.	Nd.
Wartość p	<0,0001		Nd.	

Skróty: CGI-C: ogólne wrażenie kliniczne zmiany w porównaniu z punktem początkowym; CI: przedział ufności; IR: natychmiastowe uwalnianie; LCE: lewodopa/karbidopa/entakapon; L-dopa[†]: lewodopa/karbidopa; LS: najmniejsze kwadraty; PD: choroba Parkinsona; SD: odchylenie standardowe; Nd.: nie dotyczy; h: godziny.

*W badaniu ADVANCE-PD zastosowano model analizy kowariancji (ANCOVA) dla końca badania z leczeniem i ośrodkami, jako głównymi skutkami, oraz pojęcie interakcji dla leczenia według ośrodka i punktu początkowego, jako współzmienną. Dane w badaniu ASCEND-PD analizowano wykorzystując standardowy mieszany model analizy wariancji. Leczenie, kolejność oraz okres włączono jako skutki stałe, czynniki wewnętrzne i między pacjentami włączono jako skutki losowe. W badaniu ASCEND-PD nie było dowodów na działanie okresu, sekwencji/przeniesienia (wszystkie wartości p >0,10).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Numient we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

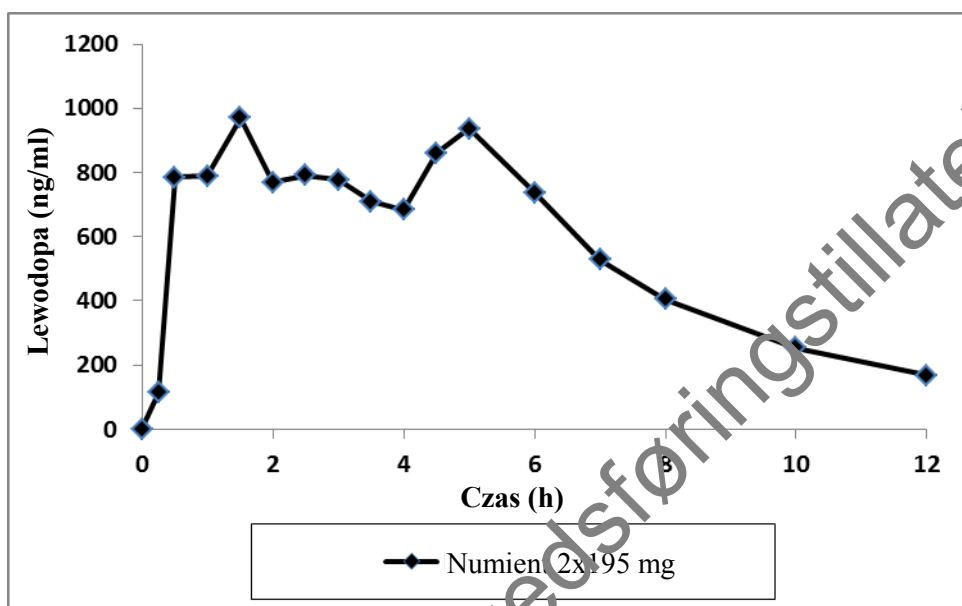
5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lewodopa

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Numient oceniono na podstawie analiz po podaniu pojedynczych dawek zdrowym uczestnikom i pojedynczych oraz wielokrotnych dawek pacjentom z chorobą Parkinsona. Farmakokinetkę pojedynczej dawki po podaniu zdrowym osobom dorosłym doustnie dwóch kapsułek produktu leczniczego Numient zawierających 195 mg lewodopy/48,75 mg karbidopy przedstawiono na Rysunku 1.

Rysunek 1: Profile średniego stężenia lewodopy w osoczu w funkcji czasu u 22 osób dorosłych po podaniu doustnym pojedynczej dawki dwóch kapsułek produktu leczniczego Numient zawierających 195 mg lewodopy/48,75 mg karbidopy



Biodostępność lewodopy z produktu leczniczego Numient u pacjentów stanowiła około 70% biodostępności z produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu. Dla porównywalnych dawek maksymalne stężenie lewodopy (C_{max}) po podawaniu produktu leczniczego Numient wynosiło 30% stężenia dla produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu. Po osiągnięciu wartości maksymalnej w ciągu około jednej godziny stężenie w osoczu utrzymywało się przez około cztery do pięciu godzin, po czym spadało. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięto po około 4,5 godziny. U pacjentów z chorobą Parkinsona farmakokinetka po podaniu wielu dawek była porównywalna z farmakokinetką po podaniu pojedynczej dawki, tj. akumulacja lewodopy z produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu była minimalna.

W analizie po podaniu pacjentom wielu dawek wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu spowodowało zmniejszenie fluktuacji stężenia lewodopy w osoczu, przy czym współczynnik fluktuacji pomiędzy stężeniem maksymalnym a minimalnym wynosił 1,5, przy minimalnej akumulacji lewodopy.

Karbidopa

Stężenie maksymalne występowało po około 3,5 godziny po podaniu doustnym produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu. Biodostępność karbidopy z tego produktu leczniczego wynosiła około 50% biodostępności z tabletek z lewodopą i karbidopą o natychmiastowym uwalnianiu.

Wpływ spożywania posiłków

U zdrowych osób dorosłych doustne podanie produktu leczniczego z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu po wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłku powodowało zmniejszenie $C_{\max}$ lewodopy o 21%. Wchłanianie lewodopy (AUC_{inf}) było podobne jak po podawaniu na czczo (wzrost o 13%). Podanie wraz z wysokokalorycznym posiłkiem zawierającym dużą ilość tłuszczu opóźnia wchłanianie lewodopy do dwóch godzin.

Po podawaniu zawartości kapsułki twardej o zmodyfikowanym uwalnianiu wysypanej na niewielką ilość miękkiego produktu spożywczego, takiego jak mus jabłkowy, obserwowano podobną szybkość i stopień wchłaniania lewodopy, jak po podawaniu na czczo.

Lewodopa jest transportowana tymi samymi szlakami, co niektóre aminokwasy; wysokobiałkowe posiłki mogą zatem upośledzać wchłanianie lewodopy.

Dystrybucja

Lewodopa

Lewodopa wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu (10–30%). Lewodopa przenika przez barierę krew-mózg za pomocą aktywnych transporterów dla dużych, obojętnych aminokwasów.

Karbidopa

Karbidopa wiąże się z białkami osocza w około 36%. Karbidopa nie przenika przez barierę krew-mózg w klinicznie znaczących dawkach.

Metabolizm

Lewodopa

Lewodopa jest w znacznym stopniu metabolizowana do różnych metabolitów. Najważniejsze dwa szlaki metaboliczne to dekarboksylacja przez dopa-dekarboksylazę (DDC) i O-metylacja przez katecho-O-metylotransferazę (COMT). Lewodopa w postaci niezmienionej stanowi mniej niż 10% całkowitej dawki wydalanej z moczem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji lewodopy, substancji czynnej odpowiadającej za działanie przeciwparkinsonowskie, wynosi około dwie godziny w obecności karbidopy.

Karbidopa

Karbidopa metabolizowana jest do dwóch głównych metabolitów: kwasu α -metylo-3-metoksy-4-hydroksyfenylopropionowego i kwasu α -metylo-3,4-dihydroksyfenylopropionowego. Te dwa metabolity są wydalone głównie z moczem, w postaci niezmienionej lub jako glukuronidy. Karbidopa w postaci niezmienionej stanowi 30% całkowitej dawki wydalanej z moczem. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji karbidopy wynosi około dwie godziny.

Linijowość dawki

Obserwowane właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Numient są proporcjonalne do dawki, zarówno dla karbidopy, jak i lewodopy, w zakresie mocy dawek lewodopy od 95 mg do 245 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie lewodopy w postaci niezmienionej przez nerki stanowi zaledwie około 10% klirensu. Zaburzenie czynności nerek może zatem tylko w niewielkim stopniu wpłynąć na ekspozycję na lewodopę. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zgłaszano żadnych badań dotyczących farmakokinetyki lewodopy i karbidopy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy z lewodopą/karbidopą o zmodyfikowanym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie zgłaszano żadnych badań dotyczących farmakokinetyki lewodopy i karbidopy podawanych w postaci produktu leczniczego Numient u dzieci.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych z podaniem pacjentom pojedynczej dawki produktu leczniczego Numient ekspozycja ogólnoustrojowa na lewodopę na ogół wzrastała z wiekiem – wartości AUC były średnio o około 15% wyższe u osób starszych (≥ 65 lat) niż u młodszych (< 65 lat).

Płeć

Lewodopa

Po podaniu pacjentom z chorobą Parkinsona pojedynczej dawki produktu leczniczego Numient AUC i C_{max} lewodopy w osoczu były wyższe u kobiet niż u mężczyzn (średnio o 37% w przypadku AUC i 35% w przypadku C_{max}). Różnice te tłumaczy się przede wszystkim niższą masą ciała kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Zarówno lewodopa, jak i połączenie karbidopy i lewodopy powodowały wady rozwojowe trzewne i szkieletowe u królików.

Nie odnotowano wpływu na męskie ani żeńskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym wyższom, szczurom i małpom lewodopy w monoterapii lub w skojarzeniu z karbidopą. Zaobserwowano jednak umiarkowany wpływ lewodopy na zachowania reprodukcyjne samców szczura.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Kwas winowy
Etyloceluloza
Hypromeloza
Karboksymetyloskrobia sodowa
Laurylosiarczan sodu
Powidon

Talk

Kwas metakrylowy – kopolimery metakrylanu metylu (1:1)

Kwas metakrylowy – kopolimery metakrylanu metylu (1:2)

Cytrynian trietylowy

Kroskarmeloza sodowa

Stearynian magnezu

Otoczka kapsułki

Indygotyna (E132), lak

Żelaza tlenek, żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Tusz

Niebieski tusz SB-6018

Szelak (E904)

Glikol propylenowy

Indygotyna (E132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

90 dni po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, aby zabezpieczyć lek przed światłem i wilgocią.

Przechowywanie produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysta, biała butelka z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z zakrętką polipropylenową. W butelce znajduje się środek osuszający.

Jedna butelka zawiera 25, 100 lub 240 kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numient 95 mg/23,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

EU/1/15/1044/001 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/002 (100 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu twardych)
EU/1/15/1044/003 (240 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu twardych)

Numient 145 mg/36,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

EU/1/15/1044/004 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu twardych)
EU/1/15/1044/005 (100 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu twardych)
EU/1/15/1044/006 (240 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu twardych)

Numient 195 mg/48,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

EU/1/15/1044/007 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/008 (100 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/009 (240 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

Numient 245 mg/61,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

EU/1/15/1044/010 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/011 (100 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/012 (240 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Utgått markedsføringstillatelse

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Utgått markedsføringstillatelse

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Numient 95 mg/23,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 145 mg/36,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 195 mg/48,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 245 mg/61,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
lewodopa/karbidopa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 95 mg lewodopy i 23,75 mg karbidopy (jednowodnej)
Każda kapsułka zawiera 145 mg lewodopy i 36,25 mg karbidopy (jednowodnej)
Każda kapsułka zawiera 195 mg lewodopy i 48,75 mg karbidopy (jednowodnej)
Każda kapsułka zawiera 245 mg lewodopy i 61,25 mg karbidopy (jednowodnej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

25 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych
240 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Połykać w całości, nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Po otwarciu butelki zużyć w ciągu 90 dni.
Otwarto:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, aby zabezpieczyć lek przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numient 95 mg/23,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/001 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/002 (100 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/003 (240 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

Numient 145 mg/36,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/004 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/005 (100 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/006 (240 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

Numient 195 mg/48,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/007 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/008 (100 kapsulek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/009 (240 kapsulek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

Numient 245 mg/61,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/010 (25 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/011 (100 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/012 (240 kapsulek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Utgått markedsføringstillatelse

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA/HDPE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Numient 95 mg/23,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 145 mg/36,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 195 mg/48,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Numient 245 mg/61,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
lewodopa/karbidopa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 95 mg lewodopy i 23,75 mg karbidopy (jednowodnej)
Każda kapsułka zawiera 145 mg lewodopy i 36,25 mg karbidopy (jednowodnej)
Każda kapsułka zawiera 195 mg lewodopy i 48,75 mg karbidopy (jednowodnej)
Każda kapsułka zawiera 245 mg lewodopy i 61,25 mg karbidopy (jednowodnej)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

25 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych
100 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych
240 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Połykać w całości, nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Po otwarciu butelki zużyć w ciągu 90 dni.
Otwarto:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, aby zabezpieczyć lek przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Logo Amneal Pharma

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numient 95 mg/23,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/001 (25 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/002 (100 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/003 (240 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

Numient 145 mg/36,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/004 (25 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/005 (100 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/006 (240 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

Numient 195 mg/48,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/007 (25 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/008 (100 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/009 (240 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

Numient 245 mg/61,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
EU/1/15/1044/010 (25 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/011 (100 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)
EU/1/15/1044/012 (240 kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu, twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Utgått markedsføringstillatelse

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Numient 95 mg/23,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Numient 145 mg/36,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Numient 195 mg/48,75 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde

Numient 245 mg/61,25 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde
Lewodopa/karbidopa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Numient i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Numient
3. Jak stosować lek Numient
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Numient
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Numient i w jakim celu się go stosuje

Numient zawiera dwa różne leki, lewodopę i karbidopę, w jednej kapsułce twardej.

- lewodopa ulega w mózgu przekształceniu w substancję zwaną „dopaminą”. Dopamina pomaga łagodzić objawy choroby Parkinsona.
- karbidopa należy do grupy leków zwanych „inhibitorami dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych”. Zwiększa ona skuteczność działania lewodopy poprzez spowalnianie jej rozpadu w organizmie.

Lek Numient stosuje się w łagodzeniu objawów choroby Parkinsona u osób dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Numient

Kiedy nie stosować leku Numient:

- jeśli pacjent ma uczulenie na lewodopę lub karbidopę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta stwierdzono jaskrę z wąskim kątem przesączania (choroba oka);
- jeśli u pacjenta stwierdzono guz chromochłonny (rzadko występujący guz nadnercza);
- jeśli pacjent przyjmuje niektóre leki stosowane w leczeniu depresji (niewybiórcze inhibitory monoaminooksydazy [MAO]). Należy zaprzestać stosowania tych leków przynajmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem stosowania leku Numient (patrz punkt „**Lek Numient a inne leki**”);
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS – jest to rzadko występująca reakcja na leki stosowane w leczeniu ciężkich zaburzeń psychicznych);
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono nieurazowy rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza – rzadka choroba mięśni).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Numient należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta występują, kiedykolwiek występowały lub rozwijają się:

- nagłe napady snu lub pojawiające się od czasu do czasu uczucie silnej senności;
- jakiegokolwiek postać ciężkich zaburzeń psychicznych, takich jak psychoza;
- uczucie depresji, myśli samobójcze lub nietypowe zmiany w zachowaniu;
- drżenia, pobudzenie, dezorientacja, gorączka, szybkie tętno lub znaczne fluktuacje ciśnienia krwi bądź sztywność mięśni lub ich gwałtowne drgawki. Jeśli którykolwiek z tych objawów będzie miał miejsce, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**;
- przewlekła jaskra z szerokim kątem przesączania (choroba oczu), ponieważ w takim przypadku dawkę należy odpowiednio dostosować i monitorować ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- czerniak lub podejrzane zmiany na skórze;
- zawał serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia krążenia lub oddychania;
- zaburzenia czynności nerek lub wątroby;
- wrzód w przewodzie pokarmowym (zwany wrzodem dwunastnicy lub wrzodem trawiennym);
- choroba endokrynologiczna (związana z wydzielaniem hormonów);
- astma oskrzelowa;
- zachowania obsesyjne;
- drgawki;
- niskie ciśnienie krwi lub zawroty głowy podczas wstawania;
- pojawienie się lub nasilenie niekontrolowanych ruchów ciała (dyskineza).

W razie braku pewności co do występowania któregoś z powyższych stanów, należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Numient.

Pacjent powinien poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Numient, gdy musi poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

Zaburzenia kontroli impulsów

Jeśli rodzina/opiekun zauważy u pacjenta pojawienie się popędów lub skłonności do nietypowego zachowania lub jeśli pacjent nie jest w stanie oprzeć się impulsowi, popędowi lub pokusie wykonania pewnych czynności, przez które może wyrządzić krzywdę sobie lub innym osobom, należy powiadomić o tym lekarza. Takie zachowania nazywane są zaburzeniami kontroli impulsów i mogą obejmować: nałogowy hazard, nadmierne objadanie się lub wydawanie pieniędzy, patologiczne zwiększenie popędu seksualnego oraz nadmierne zaabsorbowanie myślami lub uczuciami o charakterze seksualnym. Lekarz może dokonać oceny leczenia.

Badania

Podczas długotrwałego stosowania leków zawierających lewodopę/karbidopę może okazać się konieczne wykonanie badań serca, wątroby, nerek i krwi. Jeśli pacjent musi mieć wykonane badanie

krwi lub moczu, powinien poinformować lekarza lub pielęgniarkę o przyjmowaniu leku Numient. Lek może wpływać na wyniki niektórych badań.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Numient nie jest zalecane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności leku Numient u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Lek Numient a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Numient.

Nie należy przyjmować leku Numient, jeśli pacjent przyjmował w ciągu ostatnich 14 dni leki zwane nieselektywnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) stosowane w leczeniu depresji. Do leków tych zalicza się izokarboksazyd i fenelzynę. W takiej sytuacji nie wolno przyjmować leku Numient i należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowaniu poniższych leków:

- inne leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona, takie jak leki przeciwwcholinergiczne (np. orfenadryna i triheksyfenidyl), selektywne inhibitory MAO-B (np. selegilina i rasagilina) oraz inhibitor COMT (np. entakapon);
- siarczek żelaza (stosowany w leczeniu niedokrwistości spowodowanej przez niskie poziomy żelaza we krwi). Lewodopa/karbidopa może utrudniać wykorzystywanie żelaza. Nie należy w związku z tym przyjmować leku Numient i suplementów żelaza lub suplementów wielowitaminowych w tym samym czasie. Należy przyjmować je w odstępie co najmniej 2–3 godzin;
- fenotiazyny – takie jak chlorpromazyna, promazyna i prochlorperazyna (stosowane w leczeniu chorób psychicznych);
- benzodiazepiny, takie jak alprazolam, diazepam i lorazepam stosowane w leczeniu zaburzeń lękowych;
- trójpierścieniowe leki przeciwdrożdżycowe (TLPD, stosowane w leczeniu depresji);
- papaweryna (stosowana w celu poprawy przepływu krwi);
- leki stosowane w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi (nadciśnienia);
- fenytoina stosowana w leczeniu napadów drgawkowych (drgawek);
- izoniazyd stosowany w leczeniu gruźlicy;
- antagonisty dopaminy (stosowane do leczenia zaburzeń psychicznych, nudności i wymiotów).

Stosowanie leku Numient z jedzeniem i piciem

Spożycie wysoko kalorycznego posiłku zawierającego dużą ilość tłuszczu opóźnia wchłanianie lewodopy o dwie godziny. Dieta zawierająca zbyt dużo białka (mięsa, jajek, mleka, serów) może osłabiać działanie leku Numient. Należy unikać przyjmowania kapsułek jednocześnie z wysokotłuszczowym lub wysokobiałkowym posiłkiem.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Numient nie jest zalecany w czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Lekarz może jednak zdecydować o przepisaniu pacjentce leku Numient, jeżeli oczekiwane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Podczas leczenia lekiem Numient kobiety nie powinny karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Numient może powodować nadmierną senność i epizody nagłego zaśnięcia. Dlatego pacjenci przyjmujący lek Numient muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, podczas których upośledzenie czujności mogłoby stanowić zagrożenie dla nich samych lub dla innych osób (np. podczas obsługi maszyn) i prowadzić do poważnych obrażeń ciała lub śmierci, dopóki takie epizody oraz senność nie ustąpią.

3. Jak stosować lek Numient

- Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lekarz zaleci, ile kapsułek leku Numient należy przyjmować każdego dnia.
- Jeśli pacjent nigdy wcześniej nie przyjmował lewodopy, najczęściej stosowaną dawką początkową leku Numient jest jedna kapsułka 95 mg przyjmowana trzy razy na dobę przez trzy dni. W zależności od reakcji organizmu na leczenie, lekarz może zalecić większą dawkę od czwartego dnia leczenia.
- Jeśli pacjent przyjmował wcześniej lewodopę, lekarz ustali odpowiednią dawkę początkową w zależności od aktualnie stosowanej dawki lewodopy.
- Lek Numient należy przyjmować co około 6 godzin, nie częściej niż 6 razy na dobę.
- Lek należy przyjmować doustnie, popijając szklanką wody. Kapsułki **należy** połykać w całości. Kapsułek **nie należy** łamać, kruszyć ani rozgryzać.
- Ewentualnie, jeżeli pacjent ma trudności z przełykaniem kapsułki, można ostrożnie ją otworzyć, wysypać całą zawartość na niewielką ilość (np. 2 łyżki stołowe) miękkiego produktu spożywczego, takiego jak mus jabłkowy, jogurt lub pudding, i tak podać lek. Nie należy podgrzewać mieszaniny leku z jedzeniem ani wysypywać zawartości kapsułki na gorące jedzenie. Mieszaninę leku z pokarmem należy połykać w całości natychmiast po przyrządzeniu, bez przeżuwania. Nie należy jej przechowywać do wykorzystania później.
- Kapsułki należy przyjmować w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Nie należy zmieniać pory przyjmowania kapsułek ani żadnych innych leków na chorobę Parkinsona bez konsultacji z lekarzem. Nie należy przyjmować kapsułek leku Numient częściej niż co 4 godziny.
- Lek Numient można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Należy unikać przyjmowania kapsułek z posiłkiem wysokotłuszczowym lub wysokobiałkowym, ponieważ spowoduje to opóźnienie czasu działania leku.
- W razie przekonania, że działanie leku Numient jest za silne lub za słabe, lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- W zależności od reakcji organizmu na leczenie lekarz może zalecić większą lub mniejszą dawkę lub zmienić częstość dawkowania.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Numient

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Numient (lub jeżeli ktoś inny przypadkowo połknie kapsułkę leku Numient), należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty. Po przedawkowaniu pacjent może czuć się zdezorientowany lub pobudzony i może mieć wolniejsze lub szybsze niż zwykle tętno.

Pominięcie przyjęcia leku Numient

Należy przyjąć lek tak szybko jak to możliwe, chyba że zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pozostałe dawki należy przyjąć o właściwej porze.

Przerwanie stosowania leku Numient

Nie należy przerywać przyjmowania leku Numient ani zmieniać jego dawki nawet w przypadku poprawy samopoczucia, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Nagle przerwanie stosowania leku Numient

Może to spowodować zaburzenia pracy mięśni, gorączkę i zaburzenia psychiczne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli w trakcie leczenia lekiem Numient u pacjenta wystąpi:

- krwawienie z żołądka lub jelit objawiające się krwią w stolcu lub czarnym stolcem;
- reakcja alergiczna, której objawy mogą obejmować pokrzywkę, swędząca wysypkę, obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła. Może to powodować trudności w oddychaniu lub połykaniu;
- sztywność mięśni lub gwałtowne drgawki, drżenie, pobudzenie, splątanie, gorączka, przyspieszone tętno lub duże wahania ciśnienia krwi. Mogą to być objawy złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS, rzadko występująca, ciężka reakcja na leki stosowane w leczeniu chorób ośrodkowego układu nerwowego) lub rhabdomyolizy (rzadka ciężka choroba mięśni).

Inne możliwe działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- uczucie mdłości (nudności).

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób):

- zmniejszenie masy ciała;
- widzenie lub słyszenie rzeczy których nie ma, depresja, zaburzenia lękowe, senność, problemy z zasypianiem i (lub) podtrzymaniem snu, nietypowe sny, splątanie, upośledzenie pamięci i funkcji myślowych;
- następujące po sobie i wykręcające ruchy różnych części ciała lub nieprawidłowa pozycja ciała spowodowane mimowolnymi skurczami mięśni (dystonia), nieskoordynowane, mimowolne ruchy różnych części ciała (dyskineza), występowanie stanów „ON” i „OFF” (czas, w którym lek działa i czas, kiedy przestaje być skuteczny w zwalczaniu objawów), zaostrzenie choroby Parkinsona, nieprawidłowy chód, zawroty głowy, nadmierna senność, uczucie mrowienia i kłucia w rękach i (lub) nogach, drżenia, bóle głowy;
- zaburzenia rytmu pracy serca;
- podwyższone ciśnienie krwi, zbyt niskie ciśnienie krwi po przyjęciu pozycji stojącej;
- duszność;
- bóle brzucha, zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, wymioty;
- uderzenia gorąca, nadmierna potliwość, wysypka;
- skurcze mięśni;
- upadki;
- obrzęki rąk i (lub) nóg;
- bóle w klatce piersiowej niezwiązane z chorobą serca;
- utrata siły, zmęczenie.

Niezbyst często (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób):

- czerniak (rodzaj nowotworu złośliwego skóry);
- niedokrwistość (zbyt mała liczba czerwonych krwinek);
- zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała;

- stany psychiczne, pobudzenie;
- zaburzenia kontroli impulsów (patrz niżej);
- epizody nagłego zaśnięcia, zespół niespokojnych nóg (nieprzyjemne odczucie w nogach i przymus poruszania nimi), problem z otwieraniem ust, drgawki;
- podwójne widzenie, rozszerzone źrenice, zaburzenia ostrości widzenia;
- kołatanie serca;
- omdlenia, zakrzep lub stan zapalny naczynia krwionośnego;
- krwawienie z żołądka lub jelit, choroba wrzodowa, problemy z przełykaniem, niestrawność, nietypowy smak w ustach, uczucie pieczenia języka, wytwarzanie nadmiernej ilości gazów (wzdęcia);
- reakcja alergiczna, której objawy mogą obejmować pokrzywkę, świąd, wysypkę, obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, świąd;
- niemożność oddawania moczu;
- ogólne wrażenie choroby (złe samopoczucie);
- podwyższone stężenia cukru, kwasu moczowego i (lub) enzymów wątrobowych we krwi;
- nieprawidłowe wyniki badań pracy nerek i (lub) krwi w moczu.

U pacjenta mogą też wystąpić następujące działania niepożądane:

- niemożność do powstrzymania się przed podejmowaniem czynności, które mogą być szkodliwe, np.:
 - silny pęd do hazardu pomimo poważnych konsekwencji osobistych lub rodzinnych;
 - zmiana lub zwiększenie zainteresowań o charakterze seksualnym oraz zachowania powodujące znaczące problemy dla pacjenta lub innych osób, np. wzrost popędu płciowego;
 - niekontrolowane, nadmierne wydawanie pieniędzy lub kupowanie;
 - niepohamowane objadanie się (spożywanie dużych ilości pokarmów w krótkim czasie) lub jedzenie kompulsywne (spożywanie większej ilości pokarmów niż normalnie oraz niż potrzeba do zaspokojenia głodu).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych zachowań należy porozmawiać z lekarzem. Lekarz omówi z pacjentem sposoby postępowania oraz łagodzenia tych objawów.

Zgłoszono również następujące działania niepożądane, jednak szansa ich wystąpienia jest nieznana:

- zmniejszenie liczby krwinek (białych krwinek, płytek krwi);
- nadużywanie niektórych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona;
- próby samobójcze, uczucie dezorientacji, nasilone odczucia seksualne;
- nasilone, utrzymujące się, niekontrolowane ruchy gałek ocznych, zespół Hornera (opadająca powieka, zwężone źrenice i ograniczone wydzielanie potu po jednej stronie twarzy), drganie powiek;
- nieprawidłowy rytm oddechu;
- wydzielanie śliny w nadmiernej ilości lub w ciemnym kolorze, zgrzytanie zębami, czkawka;
- wypadanie włosów, wysypka (w tym zapalenie naczyń związane z IgA (plamica Henocha i Schönleina)), ciemne zabarwienie potu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Numient

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C. Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, aby zabezpieczyć go przed światłem i wilgocią.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Po otwarciu butelki lek zużyć w ciągu 90 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Numient

- Substancjami czynnymi leku Numient są lewodopa i karbidopa
 - Każda kapsułka 95 mg/23,75 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 95 mg lewodopy i 23,75 mg karbidopy (jednowodnej)
 - Każda kapsułka 145 mg/36,25 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 145 mg lewodopy i 36,25 mg karbidopy (jednowodnej)
 - Każda kapsułka 195 mg/48,75 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 195 mg lewodopy i 48,75 mg karbidopy (jednowodnej)
 - Każda kapsułka 245 mg/61,25 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda zawiera 245 mg lewodopy i 61,25 mg karbidopy (jednowodnej)
- Pozostałe składniki to celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, kwas winowy, etyloceluloza, hypromeloza, karboksymetyloskrobia sodowa, laurylosiarczan sodu, powidon, talk, kwas metakrylowy – kopolimery metakrylanu metylu (1:1), kwas metakrylowy – kopolimery metakrylanu metylu (1:2), cytrynian trytylowy, kroskarmeloza sodowa i stearynian magnezu.
- Składniki otoczki kapsułki twardej to lak indygotyny (E132), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171) i żelatyna.
- Składniki tuszu to niebieski tusz SB-6018, szelak (E904), glikol propylenowy i lak indygotyny (E132).

Jak wygląda lek Numient i co zawiera opakowanie

Numient to kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 95 mg/23,75 mg

Biały korpus i niebieskie wieczko o wymiarach 18 × 6 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „95”.

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 145 mg/36,25 mg

Jasnoniebieski korpus i niebieskie wieczko o wymiarach 19 × 7 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „145”.

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 195 mg/48,75 mg

Żółty korpus i niebieskie wieczko o wymiarach 24 × 8 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „195”.

Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde 245 mg/61,25 mg

Niebieski korpus i niebieskie wieczko o wymiarach 23 × 9 mm z nadrukowanymi niebieskim tuszem napisami „IPX066” i „245”.

Kapsułki Numient są dostępne w plastikowych butelkach ze środkiem osuszającym i plastikowym wieczkiem zawierających 25, 100 lub 240 kapsułek twardych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse