

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas de libertação modificada
Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas de libertação modificada
Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas de libertação modificada
Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cápsulas de libertação modificada de 95 mg/23,75 mg

Cada cápsula de libertação modificada contém 95 mg de levodopa e 23,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)

Cápsulas de libertação modificada de 145 mg/36,25 mg

Cada cápsula de libertação modificada contém 145 mg de levodopa e 36,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)

Cápsulas de libertação modificada de 195 mg/48,75 mg

Cada cápsula de libertação modificada contém 195 mg de levodopa e 48,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)

Cápsulas de libertação modificada de 245 mg/61,25 mg

Cada cápsula de libertação modificada contém 245 mg de levodopa e 61,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de libertação modificada

Cápsula de libertação modificada de 95 mg/23,75 mg

Corpo branco e tampa azul de 18 × 6 mm com “IPX066” e “95” gravado a tinta azul.

Cápsula de libertação modificada de 145 mg/36,25 mg

Corpo azul claro e tampa azul de 19 × 7 mm com “IPX066” e “145” gravado a tinta azul.

Cápsula de libertação modificada de 195 mg/48,75 mg

Corpo amarelo e tampa azul de 24 × 8 mm com “IPX066” e “195” gravado a tinta azul.

Cápsula de libertação modificada de 245 mg/61,25 mg

Corpo azul claro e tampa azul de 23 × 9 mm com “IPX066” e “245” gravado a tinta azul.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático de doentes adultos com doença de Parkinson.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Recomenda-se que o Numient seja tomado por via oral, aproximadamente a cada 6 horas. A toma deste medicamento mais de 5 vezes por dia não é recomendada.

Pode ser utilizada uma cápsula de uma determinada concentração isolada ou em associação com cápsulas de outras concentrações, conforme necessário. A utilização deste medicamento com outros medicamentos à base de levodopa não foi estudada.

As recomendações de dose devem ser seguidas no início do tratamento e adaptadas de acordo com a resposta clínica.

Dose inicial e titulação em doentes sem tratamento anterior com levodopa

A dose inicial é uma cápsula contendo 95 mg de levodopa e 23,75 mg de carbidopa três vezes por dia (TID) durante os primeiros três dias. Esta dose pode ser aumentada para uma cápsula dura de libertação modificada contendo 145 mg de levodopa e 36,25 mg de carbidopa três vezes por dia a partir do 4.º dia de tratamento.

Quaisquer aumentos adicionais devem ser individualizados com base na resposta clínica. A dose diária tem de ser determinada através de uma titulação cuidadosa. Os doentes devem ser mantidos na dose mais baixa necessária para alcançar controlo sintomático e para minimizar as reações adversas, tais como discinesia e náuseas.

Existe experiência limitada quanto à administração de uma dose diária total superior a 1170 mg de levodopa a doentes sem tratamento anterior com levodopa.

Conversão de doentes a tomar outros medicamentos de libertação imediata à base de levodopa/inibidor da dopa-descarboxilase (DDC) (carbidopa ou benserazida) para o Numient

Devido às características farmacocinéticas de Numient, as doses e frequência de administração de Numient não são diretamente permutáveis com as de outros medicamentos de libertação imediata à base de levodopa/inibidores da DDC (ver secção 5.2).

Quando os doentes são inicialmente convertidos de medicamentos de libertação imediata à base de levodopa/inibidor da DDC para o Numient, recomendam-se as orientações sobre substituição da terapêutica fornecidas na Tabela 1 para a dosagem inicial.

Tabela 1: Orientações para a conversão inicial de medicamentos de libertação imediata (LI) à base de levodopa/inibidor da DDC para o Numient em doentes com doença de Parkinson.

Dose diária total de levodopa na formulação de libertação imediata de levodopa/inibidores da DDC (mg)	Dose total diária inicial de Numient (levodopa em mg)	Dose inicial sugerida de Numient
400 a 549	855	3 cápsulas de 95 mg/23,75 mg TID
550 a 749	1.140	4 cápsulas de 95 mg/23,75 mg TID
750 a 949	1.305	3 cápsulas de 145 mg/36,25 mg TID
950 a 1.249	1.755	3 cápsulas de 195 mg/48,75 mg TID
≥1.250	2.340	4 cápsulas de 195 mg/48,75 mg TID ou
	2.205	3 cápsulas de 245 mg/61,25 mg TID

Quando os doentes são inicialmente convertidos de formulações de libertação imediata à base de levodopa/inibidor da DDC mais inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) (tais como a entacapona) para o Numient, recomendam-se as orientações sobre substituição da terapêutica fornecidas na Tabela 2 para a dosagem inicial.

Tabela 2: Orientações para a conversão inicial de formulações de libertação imediata à base de levodopa/inibidor da DDC mais inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) (tais como a entacapona) para o Numient em doentes com doença de Parkinson

Dose diária total de levodopa (mg) na formulação levodopa/inibidor da DDC/entacapona¹	Dose diária total inicial de Numient (levodopa em mg)	Dose inicial sugerida de Numient
400 a 549	1.140	4 cápsulas de 95 mg/23,75 mg TID ¹
550 a 749	1.470	2 cápsulas de 245 mg/61,25 mg TID
750 a 949	1.755	3 cápsulas de 195 mg/48,75 mg TID
950 a 1.249	2.205	3 cápsulas de 245 mg/61,25 mg TID
≥1.250	2.940	4 cápsulas de 245 mg/61,25 mg TID

Ao converter doentes de medicamentos à base de levodopa/inibidor da DDC para o Numient, a dose deve ser ajustada de forma a manter um controlo sintomático suficiente. A frequência da toma pode ser alterada de três vezes por dia para um máximo de cinco vezes por dia, se não for observado controlo sintomático suficiente. Em estudos com doentes em fases avançadas da doença de Parkinson, existem dados limitados quanto à utilização de doses superiores a 2.450 mg de levodopa e 612,5 mg de carbidopa administradas sob a forma de Numient.

A dose diária total final de levodopa de Numient é cerca do dobro da dose diária total final de levodopa de comprimidos de libertação imediata, ao passo que a dose diária total final de levodopa de Numient é cerca do triplo da dose diária total final de levodopa da associação de levodopa/inibidor da DDC/entacapona.

Conversão de doentes especificamente de outros medicamentos de libertação modificada à base de levodopa/inibidor da DDC para Numient.

Para doentes atualmente tratados com outros medicamentos de libertação modificada à base de levodopa/inibidor da DDC, existe informação limitada sobre a conversão para o Numient. A dose diária total inicial de Numient descrita na Tabela 1 acima poderá ter de ser diminuída em aproximadamente 30 % para os doentes convertidos especificamente de medicamentos de libertação modificada à base de levodopa/inibidor da DDC para o Numient.

Manutenção

Dado que a doença de Parkinson é progressiva, recomendam-se avaliações clínicas periódicas. A terapêutica deve ser individualizada e ajustada para cada doente, de acordo com a resposta terapêutica pretendida.

Adição de outros medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson

As formulações à base de levodopa/carbidopa de libertação modificada podem ser utilizadas concomitantemente com outros medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson. Contudo, pode ser necessário ajuste posológico (ver secção 4.5).

Interrupção da terapêutica

Foram associados casos esporádicos de um complexo de sintomas semelhante à síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) a reduções da dose e à interrupção da toma de medicamentos à base de levodopa/carbidopa. Os doentes devem ser observados cuidadosamente em caso de necessidade de redução ou descontinuação abrupta das cápsulas de medicamento de levodopa/carbidopa de libertação modificada, especialmente se o doente estiver a receber antipsicóticos (ver secção 4.4).

Se for necessária uma anestesia geral, a toma das cápsulas de medicamento de levodopa/carbidopa de libertação modificada pode prosseguir enquanto for permitido ao doente tomar medicamentos por via oral. Se a terapêutica for interrompida temporariamente, deve reiniciar-se a administração com a dose normal assim que o doente estiver em condições de tomar medicamentos por via oral.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico do medicamento à base de levodopa/carbidopa de libertação modificada para os doentes idosos.

Insuficiência renal

O impacto da função renal na depuração da levodopa/carbidopa é limitado (ver secção 5.2). O Numient não foi estudado em doentes com insuficiência renal. Recomenda-se a administração deste medicamento com precaução a doentes com doença renal grave (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

O Numient não foi estudado em doentes com insuficiência hepática. Recomenda-se a administração deste medicamento com precaução a doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia do Numient em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Numient deve ser administrado com um copo de água e pode ser tomado com ou sem alimentos. As refeições muito calóricas, ricas em gorduras retardam a absorção da levodopa em duas horas. Além disso, as refeições com elevado teor proteico podem comprometer a resposta clínica ao diminuírem a absorção da levodopa (ver secção 4.5). Por este motivo, Numient não deve ser tomado em simultâneo com refeições de elevado teor proteico. A cápsula de libertação modificada deve ser engolida inteira, e não mastigada ou esmagada, de modo a manter o efeito de libertação modificada do medicamento à base de levodopa/carbidopa. Alternativamente, para os doentes com dificuldade em engolir uma cápsula, este medicamento pode ser administrado abrindo cuidadosamente a cápsula e polvilhando o seu conteúdo na íntegra numa pequena quantidade (por exemplo, duas colheres de sopa) de um alimento mole, tal como puré de maçã, iogurte ou pudim. A mistura medicamento/alimento deve ser engolida completa e imediatamente sem mastigar e não deve ser guardada para posterior utilização. Não se pode excluir que o aquecimento poderá alterar as propriedades do medicamento. Como tal, o medicamento não deverá ser aquecido nem adicionado a alimentos quentes.

Os medicamentos que contêm sulfato de ferro devem ser administrados separadamente da levodopa/carbidopa, com o mais longo intervalo possível entre as administrações (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Glaucoma de ângulo fechado.
- Feocromocitoma.
- Coadministração com inibidores não seletivos da monoaminoxidase (MAO). Estes inibidores têm de ser descontinuados pelo menos duas semanas antes do início da terapêutica (ver secção 4.5).
- Antecedentes de síndrome maligna dos neurolépticos (SMN) e/ou rabdomiólise não traumática.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos no SNC e distúrbios mentais

Sonolência e episódios de adormecimento súbito

A levodopa tem sido associada a sonolência e episódios de adormecimento súbito (ver secção 4.7). Foram comunicados casos muito raros de adormecimento súbito durante atividades diárias, em alguns casos sem consciência do facto ou sem sinais prévios. Os doentes devem ser informados acerca desta possibilidade e no sentido de tomarem precauções quando conduzem ou utilizam máquinas durante o tratamento (ver secção 4.7). Os doentes que sentiram sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem evitar conduzir ou utilizar máquinas. Além disso, deve ser considerada a redução da dose ou a suspensão do tratamento.

Síndrome maligna dos neurolépticos (SMN)

Foram associados casos esporádicos de um complexo de sintomas semelhante à SMN a reduções da dose e à interrupção da toma de medicamentos à base de levodopa/carbidopa. A SMN é uma síndrome potencialmente fatal, caracterizada por febre ou hipertermia e pode estar associada a rabdomiólise. Foram comunicados resultados neurológicos, incluindo rigidez muscular, movimentos involuntários, alteração da consciência, alterações do estado mental; outras perturbações, tais como disfunção autonómica, taquicardia, taquipneia, sudação, hiper ou hipotensão; resultados laboratoriais, tais como aumento dos níveis da creatina quinase, leucocitose, mioglobínúria e aumento da concentração sérica da mioglobina. Por conseguinte, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quando a dose de levodopa/carbidopa é reduzida ou descontinuada de forma abrupta, especialmente se o doente estiver a receber antipsicóticos (ver secção 4.2).

Distúrbios mentais

Os doentes podem sofrer alterações novas ou agravamento de alterações do estado mental e do comportamento, que podem ser graves, incluindo comportamento de tipo psicótico ou suicida durante o tratamento com levodopa ou após o início ou aumento da dose de levodopa. Este pensamento e comportamento anormal pode consistir em uma ou mais variedades de manifestações, incluindo ansiedade, depressão, ideação paranoide, ideias delirantes, alucinações, confusão, comportamento de tipo psicótico, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírio.

Os doentes com uma perturbação do foro psiquiátrica major ou antecedentes de perturbações do foro psiquiátrico têm de ser tratados com precaução com levodopa/carbidopa devido ao risco de exacerbação da psicose. Além disso, determinados medicamentos utilizados para tratar a psicose podem exacerbar os sintomas da doença de Parkinson e podem diminuir a eficiência da levodopa/carbidopa. A utilização concomitante de antipsicóticos deve ser cuidadosamente monitorizada quanto ao agravamento dos sintomas motores da doença de Parkinson, especialmente quando são utilizados inibidores do recetor D2 (ver secção 4.5).

Perturbações do controlo dos impulsos

Os doentes devem ser monitorizados a intervalos regulares quanto ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos. Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser advertidos de que podem ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos, ingestão excessiva e compulsiva de comida e síndrome de desregulação dopaminérgica em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa. Recomenda-se a revisão do tratamento no caso de desenvolvimento destes sintomas.

Discinesias

Os medicamentos que contêm levodopa causam discinesias que podem necessitar de ajuste do tratamento. A carbidopa permite que mais levodopa chegue ao cérebro e que se forme mais dopamina, aumentando o risco de determinadas reações adversas do SNC, incluindo discinesia. Recomenda-se a monitorização dos doentes quanto ao aparecimento ou evolução da discinesia e o ajuste das doses de levodopa/carbidopa em conformidade.

Hipotensão ortostática

A levodopa/carbidopa pode causar hipotensão ortostática. A levodopa/carbidopa deve ser utilizada com precaução em caso de utilização concomitante de medicamentos que possam causar hipotensão ortostática, por exemplo, medicamentos anti-hipertensores.

Glaucoma

Os doentes com glaucoma de ângulo aberto crónico podem ser tratados com levodopa/carbidopa com precaução, desde que a tensão intraocular seja devidamente controlada e o doente seja cuidadosamente monitorizado relativamente a alterações na tensão intraocular durante a terapêutica.

Melanoma

Estudos epidemiológicos demonstraram que os doentes com doença de Parkinson têm um risco acrescido (2 a cerca de 6 vezes superior) de desenvolverem melanoma em relação à população em geral. Não é claro se o risco acrescido observado foi devido à doença de Parkinson ou a outros fatores, tais como fármacos utilizados para tratar a doença de Parkinson.

Pelos motivos supramencionados, os doentes e os médicos prescritores são aconselhados a fazer a monitorização de melanomas frequentemente e de forma regular, quando utilizam levodopa/carbidopa, especialmente em doentes com lesões cutâneas suspeitas não diagnosticadas ou antecedentes de melanoma. Recomenda-se a realização de exames cutâneos periódicos por profissionais devidamente qualificados (por exemplo, dermatologistas).

Análises laboratoriais

Em tratamentos a longo prazo com levodopa/carbidopa, foram observadas diminuições da hemoglobina e do hematócrito. Durante períodos longos de terapêutica, é recomendada a avaliação periódica da função hepática, hematopoiética, cardiovascular e renal.

As preparações de carbidopa/levodopa podem provocar uma reação falsa-positiva no que se refere a corpos cetónicos, quando se utiliza uma tira de teste para determinação da cetonúria. Esta reação não se altera com a fervura da amostra de urina. A determinação da glicosúria recorrendo ao método da glicose oxidase poderá causar resultados falso-negativos.

Populações especiais

A levodopa/carbidopa deve ser administrada com precaução em doentes com doença cardíaca isquémica, doença cardiovascular ou pulmonar grave, asma brônquica, doença renal, hepática ou

endócrina ou antecedentes de úlcera péptica (devido à possibilidade de hemorragia no trato gastrointestinal superior) e antecedentes de convulsões.

Deve proceder-se com precaução ao administrar levodopa/carbidopa a doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio que sofram de arritmias auriculares, ventriculares ou nodais residuais. Nestes doentes, a função cardíaca deve ser monitorizada com especial cuidado durante o período de ajuste inicial da dose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da monoaminoxidase

Os inibidores não seletivos da monoaminoxidase têm de ser descontinuados, pelo menos, duas semanas antes do início do tratamento com as cápsulas de medicamento de levodopa/carbidopa de libertação modificada (ver secção 4.3).

O Numient pode ser administrado concomitantemente com a dose recomendada de um inibidor da MAO com seletividade para inibidores da MAO tipo B (por ex., selegilina e rasagilina). Existe uma interação medicamentosa reconhecida entre a levodopa e os inibidores da MAO do tipo B que potencia os efeitos da levodopa. A associação terapêutica pode estar associada a hipotensão ortostática grave.

Poderá ser necessário reduzir a dose de levodopa quando é adicionado um inibidor da MAO seletivo para o tipo B. Os doentes devem ser mantidos na dose mais baixa necessária para alcançar o controlo sintomático e para minimizar as reações adversas.

Antagonistas do recetor D2 da dopamina, benzodiazepinas e isoniazida

Os antagonistas do recetor D2 da dopamina (por exemplo, fenotiazinas, butirofenonas, risperidona), as benzodiazepinas e a isoniazida podem reduzir os efeitos terapêuticos da levodopa. Os doentes a tomar estes medicamentos juntamente com levodopa/carbidopa devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à perda de resposta terapêutica.

Antidepressivos tricíclicos

Foram registados casos raros de reações adversas, incluindo hipertensão e discinesia, resultantes da utilização concomitante de antidepressivos tricíclicos e de levodopa/carbidopa.

Anti-hipertensores

Ocorreu hipotensão postural sintomática quando se adicionaram associações de levodopa e um inibidor da dopa-decarboxilase ao tratamento de doentes já a receber determinados anti-hipertensores. Poderá ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos anti-hipertensores durante a fase de titulação do tratamento com este medicamento de levodopa/carbidopa de libertação modificada.

Anticolinérgicos

Os medicamentos anticolinérgicos podem atuar de forma sinérgica com a levodopa, de modo a melhorar os tremores. A utilização concomitante pode, no entanto, causar um agravamento das perturbações motoras involuntárias. Os medicamentos anticolinérgicos podem comprometer o efeito da levodopa, devido ao retardamento da absorção. Poderá ser necessário um ajuste posológico da levodopa.

Fenitoína e papaverina

Registaram-se casos raros em que a fenitoína e a papaverina reverteram os efeitos benéficos da levodopa na doença de Parkinson. Os doentes a tomar estes medicamentos juntamente com levodopa/carbidopa devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à perda de resposta terapêutica.

Inibidores da COMT

O efeito da coadministração destas cápsulas de levodopa/carbidopa de libertação modificada e inibidores da COMT, tais como a entacapona, não foi estudado. Foi demonstrado que a adição de entacapona à levodopa/carbidopa aumenta a biodisponibilidade da levodopa em 30 %. A dose das cápsulas de medicamento de levodopa/carbidopa de libertação modificada pode necessitar de ser diminuída com a utilização concomitante de inibidores da COMT.

Sais ferrosos

A levodopa/carbidopa e sais ferrosos ou multivitamínicos contendo sais ferrosos devem ser coadministrados com precaução. Os sais ferrosos podem formar quelatos com a levodopa e a carbidopa. Os medicamentos contendo sulfato de ferro devem ser administrados separadamente da levodopa/carbidopa, com o mais longo intervalo possível entre as administrações (ver secção 4.2).

Interação com o álcool

In vivo, a coadministração do Numient com até um máximo de álcool a 40 % em volume (v/v) não resultou no “dumping” da dose (libertação rápida de uma quantidade elevada) da levodopa ou da carbidopa.

Interação com alimentos

Em adultos saudáveis, a administração oral do Numient após uma refeição muito calórica e rica em gorduras reduziu a $C_{\text{máx}}$ da levodopa em 21 %, ao passo que a extensão global da absorção da levodopa (AUC_{inf}) foi semelhante (aumento de 13 %) à observada em jejum (ver secção 5.2). A administração com uma refeição muito calórica e rica em gorduras atrasa até 2 horas a absorção da levodopa (ver secção 4.2).

Após a administração do conteúdo de uma cápsula dura de libertação modificada polvilhado numa pequena quantidade (por ex., 2 colheres de sopa) de alimento mole, tal como puré de maçã, iogurte ou pudim, a taxa e a extensão da absorção da levodopa foram semelhantes às observadas em jejum.

A levodopa compete com determinados aminoácidos para o transporte e, por conseguinte, as refeições com elevado teor proteico podem comprometer a absorção da levodopa.

Efeito da levodopa e da carbidopa no metabolismo de outros medicamentos

Os efeitos inibitórios ou indutores da levodopa e da carbidopa não foram investigados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados decorrentes da utilização de levodopa/carbidopa em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Numient não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios para a mãe ultrapassem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

A carbidopa é excretada no leite de rato, mas desconhece-se se a carbidopa ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Num estudo com uma mãe a amamentar com doença de Parkinson foi registada excreção de levodopa no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos da

levodopa/carbidopa ou dos seus metabolitos nos recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Numient.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de levodopa ou de carbidopa na fertilidade humana. Os efeitos da levodopa na fertilidade foram avaliados em estudos com ratinhos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de levodopa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Determinados efeitos secundários, tais como sonolência e tonturas, registados com estas cápsulas de medicamento de levodopa/carbidopa de libertação modificada, podem afetar a capacidade de alguns doentes de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes tratados com estas cápsulas de medicamento de levodopa/carbidopa de libertação modificada e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser instruídos no sentido de evitarem conduzir ou efetuar atividades para as quais uma redução da vigilância possa colocá-los ou a outras pessoas em risco de ferimentos graves ou morte (por exemplo, utilizar máquinas), até que esses episódios recorrentes e a sonolência desapareçam (ver também secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas comunicadas com mais frequência com o Numient foram náuseas, que ocorrem em aproximadamente 12 % de todos os doentes, tonturas, cefaleias e discinesia, cada uma ocorrendo em aproximadamente 8 % de todos os doentes, e insónia em aproximadamente 6 % de todos os doentes. Foram comunicados episódios graves de hemorragia gastrointestinal (pouco frequente) e de edema alérgico (pouco frequente) em estudos clínicos com o Numient. Pode ocorrer um complexo de sintomas semelhante à síndrome maligna dos neurolépticos e rabdiomiólise com medicamentos à base de levodopa/carbidopa, embora não tenham sido identificados casos nos estudos clínicos com o Numient.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência (Tabela 3). As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas

	Reações adversas observadas no desenvolvimento clínico de Numient			
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido ^{a)}
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Melanoma (ver secção 4.4)	
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia	Agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Perda de peso	Diminuição do apetite, aumento de peso	
Perturbações do foro psiquiátrico		Compromisso cognitivo, estado confusional, alucinações, depressão (ver secção 4.5), ansiedade, sonhos anormais, insónia	Episódios psicóticos, perturbações do controlo dos impulsos (ver secção 4.4), agitação	Tentativa de suicídio (ver secção 4.4), desorientação, síndrome de desregulação dopaminérgica, euforia, aumento da libido
Doenças do sistema nervoso		Distonia, fenómeno “on-off”, discinesia, sonolência, perturbações da marcha, tonturas, agravamento da doença de Parkinson, parestesia, cefaleias, tremores	Convulsões, adormecimento súbito (ver secção 4.4), trismo, síndrome das pernas inquietas	Síndrome maligna dos neurolépticos (ver secções 4.3 e 4.4), ataxia
Afecções oculares			Visão turva, diplopia, midríase	Crises oculogíricas, ativação de síndrome de Horner latente, blefarospasmo
Cardiopatias		Afecções do ritmo cardíaco ^{b)} (ver secção 4.4)	Palpitações	
Vasculopatias		Hipotensão ortostática (ver secções 4.4 e 4.9), hipertensão (ver secção 4.5)	Síncope, tromboflebite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia		Padrão respiratório anormal, rouquidão

	Reações adversas observadas no desenvolvimento clínico de Numient			
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido ^{a)}
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Dor abdominal, obstipação, diarreia, boca seca, vômitos	Hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica (ver secção 4.4), disfagia, dispepsia, disgeusia, glossodinia, flatulência	Saliva escura, bruxismo, soluços, sialorreia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Afrontamentos, hiperhidrose, rash (ver secção 4.3)	Edema alérgico, prurido (ver secção 4.3)	Púrpura de Henoch-Schönlein, urticária (ver secção 4.3), alopecia, exantema, suor escuro
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares		
Doenças renais e urinárias			Retenção urinária	Urina escura, incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Quedas, edema periférico, dor torácica não cardíaca, astenia, fadiga	Sensação geral de mal-estar	
Exames complementares de diagnóstico			Aumento de AST, ALT, DH, bilirrubina, glicemia, creatinina, ácido úrico; valores de hemoglobina e hematócrito diminuídos; sangue na urina	Aumento de azoto ureico e fosfatase alcalina; teste de Coomb positivo; leucócitos e bactérias na urina

a) Não foram observadas reações adversas durante o programa de desenvolvimento clínico do Numient, mas foram comunicadas com outros medicamentos à base de levodopa/carbidopa.

b) Termo combinado que inclui fibrilhação auricular, flutter auricular, bloqueio auriculoventricular, bloqueio de ramo, doença do nódulo sinusal, bradicardia e taquicardia

Descrição de reações adversas selecionadas

Adormecimento súbito

O Numient está associado a sonolência e foi associado muito raramente a sonolência diurna excessiva e episódios de adormecimento súbito.

Perturbações do controlo dos impulsos

Pode ocorrer jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos, ingestão excessiva e compulsiva de comida em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa (ver secção 4.4).

Valores laboratoriais

Muito raramente, foram comunicados casos de falso diagnóstico de feocromocitoma em doentes a receber tratamento com levodopa/carbidopa. Deve proceder-se com precaução ao interpretar os níveis plasmáticos e urinários das catecolaminas e respetivos metabolitos em doentes a receber tratamento com levodopa ou levodopa/carbidopa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

É de esperar o aparecimento de sintomas agudos de sobredosagem de levodopa/inibidor da DDC resultantes de estimulação dopaminérgica excessiva. Doses de alguns gramas podem resultar em perturbações do SNC, com uma probabilidade acrescida de perturbações cardiovasculares (por exemplo, hipotensão, taquicardia sinusal) e problemas psiquiátricos mais graves com doses mais elevadas. A sobredosagem de levodopa pode resultar em complicações sistémicas, secundárias em relação à estimulação dopaminérgica excessiva.

Tratamento

O tratamento de sobredosagem aguda com preparações de levodopa/DDC é semelhante ao utilizado para a sobredosagem aguda com levodopa. A piridoxina não é eficaz para inverter as ações desta associação medicamentosa. Deverá instituir-se uma monitorização eletrocardiográfica e observar-se cuidadosamente o doente para deteção do desenvolvimento de arritmias; caso seja necessário, dever-se-á administrar uma terapêutica antiarrítmica apropriada. Qualquer tratamento adicional deverá ser efetuado em função das indicações clínicas ou conforme recomendado pelo Centro de Informação Antivenenos nacional, se disponível.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antiparkinsonianos, agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BA02

Mecanismo de ação

A levodopa é um precursor da dopamina e é administrada como terapêutica de substituição da dopamina na doença de Parkinson.

A carbidopa é um inibidor periférico da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos. Impede o metabolismo da levodopa em dopamina na circulação periférica, garantindo que uma proporção superior da dose chega ao cérebro, onde a dopamina exerce os seus efeitos terapêuticos. Pode ser

utilizada uma dose mais baixa de levodopa quando esta é coadministrada com a carbidopa, reduzindo a incidência e a gravidade dos efeitos secundários periféricos.

Efeitos farmacodinâmicos

Quando a levodopa é administrada por via oral, é rapidamente descarboxilada em dopamina nos tecidos extracerebrais e, por conseguinte, apenas uma pequena porção da dose administrada é transportada inalterada até ao sistema nervoso central. Por este motivo, são necessárias doses superiores de levodopa para se obter um efeito terapêutico adequado e estas podem frequentemente ser acompanhadas de náuseas e outras reações adversas, algumas das quais atribuíveis à dopamina formada nos tecidos extracerebrais.

A carbidopa inibe a descarboxilação da levodopa periférica. Não atravessa a barreira hematoencefálica e não afeta o metabolismo da levodopa no sistema nervoso central. Uma vez que a sua atividade inibidora da descarboxilase é limitada aos tecidos extracerebrais, a administração de carbidopa com levodopa faz com que haja mais levodopa disponível para o cérebro. A adição de carbidopa à levodopa reduz os efeitos periféricos (náuseas, vômitos) causados pela descarboxilação da levodopa. Contudo, a carbidopa não diminui as reações adversas resultantes dos efeitos centrais da levodopa.

Eficácia e segurança clínicas

Doentes com doença de Parkinson sem tratamento anterior com levodopa APEX-PD

A eficiência do Numient em doentes com doença de Parkinson na fase inicial foi estabelecida num ensaio clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de dose fixa e grupos paralelos com 30 semanas de duração com 381 doentes que tinham uma mediana da duração da doença de 1 ano e exposição anterior limitada ou inexistente à levodopa e agonistas da dopamina. Os doentes continuaram a receber um medicamento antiparkinsoniano concomitante estável. Os doentes elegíveis foram aleatorizados (1:1:1:1) para receber um placebo ou uma de três doses fixas de levodopa/carbidopa de 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg ou 390 mg/97,5 mg, três vezes por dia. Não era permitido aos doentes receberem levodopa ou inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) complementares. Os doentes a receber o medicamento à base de levodopa/carbidopa de libertação modificada iniciaram o tratamento com 95 mg de levodopa/23,75 mg de carbidopa três vezes por dia (TID). A dose foi aumentada a partir do 4.º dia e a dose-alvo mais elevada (390 mg de levodopa/97,5 mg de carbidopa TID) foi alcançada no 22.º dia.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia era a alteração média desde o início do estudo na pontuação na Parte II (atividades da vida quotidiana) da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS; escala de classificação unificada da doença de Parkinson) mais a pontuação na Parte III (função motora) na semana 30 ou na conclusão prematura. Cada um dos três tratamentos com levodopa/carbidopa de libertação modificada foi estatisticamente superior ao placebo na medida principal (Tabela 4).

Tabela 4: Alteração média desde o início do estudo na pontuação UPDRS Parte II mais Parte III na semana 30 (ou na conclusão prematura) em doentes com doença de Parkinson sem tratamento anterior com levodopa (APEX-PD)

Tratamento	Média da pontuação UPDRS (Parte II e Parte III) ^{a)}		
	Início do estudo ^{b)}	Semana 30 (ou na conclusão prematura)	Alteração desde o início do estudo na semana 30 (ou na conclusão prematura) ^{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) Para a UPDRS, as pontuações mais elevadas indicam gravidade mais elevada do compromisso

b) Todos os valores baseados nos 361 doentes da população por intenção de tratar que tinham valores válidos do Final do estudo

c) Os números negativos indicam melhoria comparado com o valor no início do estudo

d) Três vezes por dia

e) O valor P é inferior a 0,05 versus placebo

Doentes com doença de Parkinson avançada

A eficácia e segurança de Numient em doentes com doença de Parkinson em fase avançada foram avaliadas em dois estudos em dupla ocultação com controlo ativo: o estudo paralelo ADVANCE-PD (estudo IPX066-B09-02; 22 semanas) e estudo cruzado ASCEND-PD (estudo IPX066-B-09-06 Parte I; 11 semanas).

Em ambos os estudos, o “endpoint” primário foi a percentagem de tempo “off” durante as horas de vigília. Os principais “endpoints” secundários incluíram tempo “off”, tempo “on” sem discinesia problemática e pontuação UPDRS Partes II + III. No estudo ADVANCE-PD, foi também avaliada a Impressão Clínica Global de Alteração.

ADVANCE-PD

O estudo ADVANCE-PD foi um estudo com 22 semanas de duração consistindo em 3 semanas de ajuste posológico do tratamento anterior ao estudo com levodopa/carbidopa de libertação imediata antes de uma fase de conversão de 6 semanas para o Numient. Em seguida, os doentes foram aleatorizados para um período de tratamento do estudo com a duração de 13 semanas, em dupla ocultação, com levodopa/carbidopa de libertação imediata otimizada ou com Numient. Um total de 471 doentes incluídos haviam sido mantidos com um regime estável de, pelo menos, 400 mg de levodopa por dia antes de entrarem no ensaio. A posologia dos medicamentos antiparkinsonianos concomitantes foi mantida estável. Não era permitido aos doentes receberem levodopa/carbidopa ou inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) complementares durante o ensaio. Foi aleatorizado um total de 393 doentes (média de idades 63,2 anos; 65 % do sexo masculino).

ASCEND-PD

O estudo ASCEND-PD foi um estudo cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação, com 2 tratamentos e 2 períodos no qual foram incluídos 110 doentes com um regime estável de levodopa/carbidopa/entacapona (LCE) contendo, pelo menos, 400 mg de levodopa por dia. A frequência de dosagem mínima foi de quatro vezes por dia durante, pelo menos, 4 semanas, ao entrar neste ensaio. Os medicamentos antiparkinsonianos concomitantes foram mantidos estáveis durante o estudo. O tratamento com LCE foi convertido para Numient durante um período de 6 semanas. Após esta conversão de dose, 91 doentes do estudo (idade média: 64,1 anos; 75 % do sexo masculino) foram aleatorizados para receber Numient seguido do LCE pré-estudo ou vice-versa. Todos os dados de eficácia são baseados em 84 doentes que concluíram o estudo, com a exceção dos dados do diário do doente, que se baseiam em 83. Cada período do estudo em dupla ocultação teve a duração de 2 semanas. Entre estes períodos, todos os doentes receberam tratamento com Numient em regime aberto durante 1 semana.

Os medicamentos concomitantes para a doença de Parkinson registados com maior frequência nos doentes aleatorizados foram agonistas da dopamina (64 %) e inibidores da MAO (37 %).

Resultados

Os principais resultados do estudo estão resumidos na Tabela 5.

Medicamento já não autorizado

Tabela 5: Principais resultados dos estudos em doença de Parkinson avançada

Estudo	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (cruzado)	
Número de doentes				
N incluídos	471		110	
N em conversão	450		110	
N aleatorizados	393		91	
N concluíram	368		84	
Características dos doentes aleatorizados				
Idade [anos (DP)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Duração DP [anos (DP)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Resultados				
Grupos do estudo	Numient	L-dopa LI†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=84	
Dose (mg), mediana (intervalo)	1.330 (570; 5.390)	800 (400; 2.000)	1.495 (735; 4.000)	600 (400; 1.600)
Percentagem de tempo “off” *				
Início do estudo, média	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
“Endpoint”, média	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Diferença (95 % IC)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Tempo “off” (h)*				
Início do estudo, média	6,1	5,9	5,9	
Alteração no “endpoint”	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Diferença (95 % IC)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Tempo “on” sem discinesia problemática (h)*				
Início do estudo, média	10,0	10,1	9,8	
Alteração no “endpoint”	+1,2	+0,8	+1,5	+0,1
Diferença (95 % IC)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
Valor de p	0,0002		< 0,0001	
Pontuação UPDRS_{II-III}				
Início do estudo, média	32,3	32,4	32,0	
Alteração no “endpoint”	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Diferença (95 % IC)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
Valor de p	< 0,0001		0,0233	
Análises de resposta				
≥ 1 hora de melhoria no tempo “off” (95 % IC)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
Valor de p	< 0,0001		0,0094	
Grande melhoria da CGI-C (95 % IC)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
Valor de p	< 0,0001		N/A	

Abreviaturas: CGI-C: impressão clínica global de alteração desde o início do estudo; IC: intervalo de confiança; LI: libertação imediata; LCE: Levodopa/Carbidopa/Entacapona; L-dopa†: Levodopa/Carbidopa; MQ: mínimos quadrados; DP: doença de Parkinson; DP: desvio padrão; N/D: não disponível; h: horas.

*No estudo ADVANCE-PD foi utilizado um modelo de análise de covariância (ANCOVA) para o Fim do Estudo, com o tratamento e os centros como efeitos principais e o termo de interação do tratamento por centro e início do estudo como covariável.

Os dados do estudo ASCEND-PD foram analisados utilizando um modelo padrão misto de análise de variância. A sequência e período de tratamento foram incluídos como efeitos fixos e os fatores intra e inter-participantes foram incluídos como efeitos aleatórios. Não houve evidência de efeitos de sequência/transferência no período no estudo ASCEND-PD (valores de p todos > 0,10).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o Numient em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

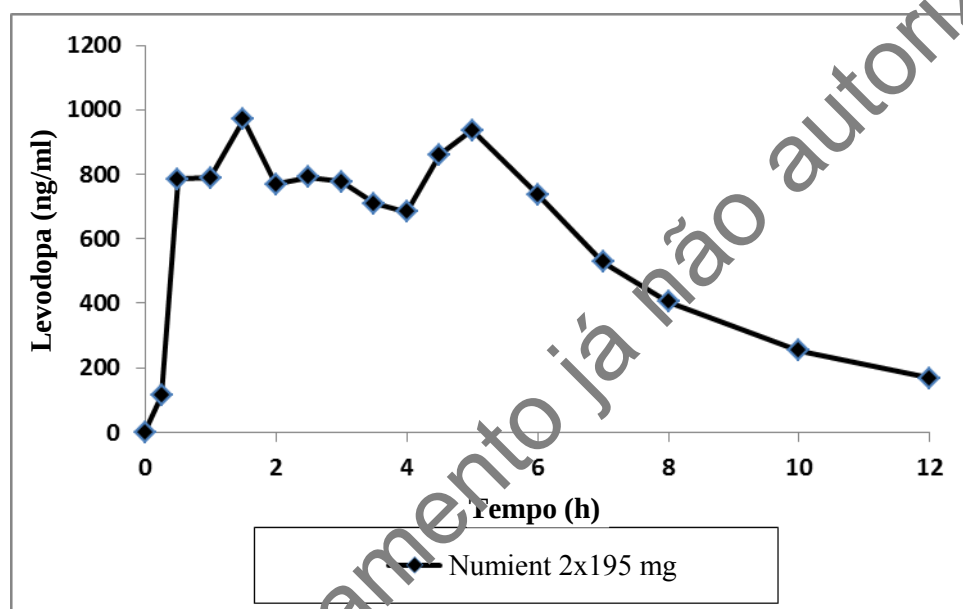
5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Levodopa

A farmacocinética do Numient foi avaliada após doses únicas em indivíduos saudáveis e após doses únicas e múltiplas em doentes com doença de Parkinson. A farmacocinética da dose única em adultos saudáveis após administração oral de duas cápsulas de Numient 195 mg de levodopa/48,75 mg de carbidopa é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Perfis concentração-tempo médios das concentrações plasmáticas de levodopa em 22 adultos após uma dose única oral de duas cápsulas de Numient de 195 mg de levodopa/48,75 mg de carbidopa



A biodisponibilidade da levodopa do Numient nos doentes foi de aproximadamente 70 % relativamente à levodopa/carbidopa de libertação imediata. Para doses comparáveis, o Numient constitui uma concentração de pico ($C_{\text{máx}}$) de levodopa que é 30 % da obtida com levodopa/carbidopa de libertação imediata. A seguir a um pico inicial após cerca de uma hora, as concentrações plasmáticas são mantidas durante cerca de 4 a 5 horas antes de começaram a declinar. As concentrações plasmáticas de pico são alcançadas por volta das 4,5 horas. Em doentes com doença de Parkinson, a farmacocinética de múltiplas doses foi comparável com a farmacocinética de dose única, ou seja, ocorreu uma acumulação mínima de levodopa do medicamento à base de levodopa/carbidopa de libertação modificada.

Após múltiplas doses em doentes, a levodopa/carbidopa de libertação modificada reduziu as flutuações das concentrações plasmáticas de levodopa com um índice de flutuação de pico para vale de 1,5 com uma acumulação mínima de levodopa.

Carbidopa

Após dosagem oral do medicamento à base de levodopa/carbidopa de libertação modificada, a concentração máxima ocorreu aproximadamente 3,5 horas depois. A biodisponibilidade da carbidopa

deste medicamento relativamente a comprimidos de levodopa e carbidopa de libertação imediata era de aproximadamente 50 %.

Efeito dos alimentos

Em adultos saudáveis, a administração oral do medicamento à base de levodopa/carbidopa de libertação modificada após uma refeição muito calórica e rica em gorduras reduziu a $C_{\text{máx}}$ da levodopa em 21 %. A extensão da absorção da levodopa (AUC_{inf}) foi semelhante (aumento de 13 %) à observada em jejum. A administração de uma refeição muito calórica e rica em gorduras pode retardar a absorção da levodopa até um máximo de 2 horas.

Após a administração do conteúdo de uma cápsula dura de libertação modificada polvilhado numa pequena quantidade de alimento mole, tal como puré de maçã, a taxa e a extensão da absorção da levodopa foram semelhantes às observadas em jejum.

A levodopa compete com determinados aminoácidos para o transporte e, por conseguinte, as refeições com elevado teor proteico podem comprometer a absorção da levodopa.

Distribuição

Levodopa

A levodopa liga-se às proteínas plasmáticas de forma pouco extensa (10-30 %). A levodopa atravessa a barreira hematoencefálica recorrendo a transportadores ativos para grandes aminoácidos neutros.

Carbidopa

A carbidopa tem uma ligação de aproximadamente 36 % às proteínas plasmáticas. A carbidopa não atravessa a barreira hematoencefálica com doses clinicamente relevantes.

Biotransformação

Levodopa

A levodopa é extensamente metabolizada em diversos metabolitos. As duas vias metabólicas principais são a descarboxilação pela dopa descarboxilase (DDC) e a O-metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT). A levodopa inalterada representa menos de 10 % da excreção total na urina. A semivida de eliminação da fase terminal da levodopa, a metade ativa da atividade antiparkinsoniana, é de aproximadamente 2 horas na presença de carbidopa.

Carbidopa

A carbidopa é metabolizada em dois metabolitos principais: ácido α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropiónico e ácido α -metil-3,4-dihidroxi-fenilpropiónico. Estes dois metabolitos são eliminados principalmente na urina inalterados ou sob a forma de glucoronídeos. A carbidopa inalterada representa 30 % da excreção total na urina. A semivida de eliminação da fase terminal da carbidopa é de aproximadamente 2 horas.

Linearidade da dose

O Numient demonstra uma farmacocinética proporcional da dose para a carbidopa e a levodopa ao longo do intervalo de concentrações de 95 mg a 245 mg.

Insuficiência renal

A excreção renal de levodopa inalterada representa apenas cerca de 10 % da depuração. Por conseguinte, a insuficiência renal pode potencialmente ter um pequeno efeito na exposição da levodopa. A levodopa/carbidopa de libertação modificada deve ser administrada com precaução em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática

Não existem estudos sobre a farmacocinética da levodopa e da carbidopa em doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.2). A levodopa/carbidopa de libertação modificada deve ser administrada com precaução em doentes com insuficiência hepática grave.

População pediátrica

Não existem estudos sobre a farmacocinética da levodopa e da carbidopa quando administradas sob a forma de Numient a crianças.

Idosos

Em estudos de farmacocinética realizados com doentes após uma dose única de Numient, a exposição sistémica à levodopa aumentou geralmente com o aumento da idade, com os valores da AUC a serem, em média, aproximadamente 15 % superiores nos idosos (≥ 65 anos) comparado com os participantes mais novos (< 65 anos).

Sexo

Levodopa

Após uma dose única de Numient em doentes com doença de Parkinson, a AUC e a $C_{\text{máx}}$ plasmáticas da levodopa foram superiores nas mulheres comparado com os homens (em média, 37 % para a AUC e 35 % para a $C_{\text{máx}}$). Estas diferenças eram explicadas principalmente pelo peso corporal inferior das mulheres.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, e potencial carcinogénico.

Toxicidade reprodutiva

Tanto a levodopa como associações de carbidopa e levodopa provocaram malformações viscerais e esqueléticas em coelhos.

Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, ratinhos ou macacos com levodopa isolada ou em associação com carbidopa. Todavia, foi demonstrado que a levodopa afeta de forma ligeira o comportamento de acasalamento dos ratos macho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Manitol
Ácido tartárico
Etilcelulose
Hipromelose
Amido glicolato de sódio
Lauril sulfato de sódio
Povidona

Talco
Copolímeros de ácido metacrílico – metacrilato de metilo (1:1)
Copolímeros de ácido metacrílico – metacrilato de metilo (1:2)
Citrato de trietilo
Croscarmellose sódica
Estereato de magnésio

Invólucro da cápsula

Carmim de indigo (E132), laca
Óxido de ferro amarelo (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Gelatina

Tinta

Tinta azul SB-6018
Goma laca (E904)
Propilenoglicol
Carmim de indigo (E132), laca

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

90 dias após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 20 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco opaco, branco de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho com rosca de polipropileno. Exsicante incluído no frasco.

Um frasco contendo 25, 100 ou 240 cápsulas duras de libertação modificada.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas de libertação modificada

EU/1/15/1044/001 (25 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/002 (100 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/003 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas de libertação modificada

EU/1/15/1044/004 (25 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/005 (100 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/006 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas de libertação modificada

EU/1/15/1044/007 (25 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/008 (100 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/009 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas de libertação modificada

EU/1/15/1044/010 (25 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/011 (100 cápsulas de libertação modificada)

EU/1/15/1044/012 (240 cápsulas de libertação modificada)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURL), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA/EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas de liberação modificada
Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas de liberação modificada
Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas de liberação modificada
Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 95 mg de levodopa e 23,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada).
Cada cápsula contém 145 mg de levodopa e 36,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada).
Cada cápsula contém 195 mg de levodopa e 48,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada).
Cada cápsula contém 245 mg de levodopa e 61,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

25 cápsulas de liberação modificada
100 cápsulas de liberação modificada
240 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir inteira, não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.
Depois de abrir o frasco, utilizar no prazo de 90 dias.

Aberto:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/001 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/002 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/003 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/004 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/005 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/006 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/007 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/008 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/009 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/010 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/011 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/012 (240 cápsulas de libertação modificada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO/PEAD****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas de liberação modificada
Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas de liberação modificada
Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas de liberação modificada
Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas de liberação modificada
levodopa/carbidopa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 95 mg de levodopa e 23,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)
Cada cápsula contém 145 mg de levodopa e 36,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)
Cada cápsula contém 195 mg de levodopa e 48,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)
Cada cápsula contém 245 mg de levodopa e 61,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

25 cápsulas de liberação modificada
100 cápsulas de liberação modificada
240 cápsulas de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Engolir inteiro, não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Depois de abrir o frasco, utilizar no prazo de 90 dias
Aberto:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Logótipo da Amneal Pharma

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/001 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/002 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/003 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/004 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/005 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/006 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/007 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/008 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/009 (240 cápsulas de libertação modificada)

Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas de libertação modificada
EU/1/15/1044/010 (25 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/011 (100 cápsulas de libertação modificada)
EU/1/15/1044/012 (240 cápsulas de libertação modificada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Numient 95 mg/23,75 mg cápsulas de libertação modificada

Numient 145 mg/36,25 mg cápsulas de libertação modificada

Numient 195 mg/48,75 mg cápsulas de libertação modificada

Numient 245 mg/61,25 mg cápsulas de libertação modificada
Levodopa/carbidopa

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Numient e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Numient
3. Como tomar Numient
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Numient
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Numient e para que é utilizado

O Numient contém dois medicamentos diferentes chamados levodopa e carbidopa numa cápsula.

- a levodopa transforma-se numa substância chamada “dopamina” no cérebro. A dopamina ajuda a melhorar os sintomas da doença de Parkinson.
- a carbidopa pertence a um grupo de medicamentos chamados “inibidores da descarboxilase dos aminoácidos aromáticos”. Ajuda a levodopa a funcionar mais eficientemente ao reduzir a velocidade com que a levodopa é degradada no seu organismo.

O Numient é utilizado para melhorar os sintomas da doença de Parkinson nos adultos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Numient

Não tome Numient:

- se tem alergia à levodopa ou à carbidopa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem glaucoma de ângulo fechado (uma doença dos olhos);
- se tem feocromocitoma (um tumor raro das glândulas suprarrenais);
- se estiver a tomar determinados medicamentos para tratar a depressão [inibidores não seletivos da monoaminoxidase (MAO). Tem de parar de tomar estes medicamentos, pelo menos, duas semanas antes de começar a tomar o Numient (ver também em “**Outros medicamentos e o Numient**”);
- se alguma vez teve síndrome maligna dos neurolépticos (SMN – uma reação grave e rara aos medicamentos utilizados para tratar doenças mentais graves);
- se alguma vez teve rabdomiólise (uma doença muscular rara) não traumática.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Numient se tiver, alguma vez tiver tido ou desenvolver:

- ataques de sono súbitos ou, por vezes, sentir-se muito sonolento
- alguma forma de doença mental grave, tal como psicose
- sentimentos de depressão, pensamentos suicidas ou se notar alterações incomuns do seu comportamento
- tremores, agitação, confusão, febre, pulso rápido ou grandes flutuações da sua tensão arterial ou se notar que os seus músculos ficam muito rígidos ou têm espasmos violentos. Se ocorrer alguma destas situações, **contacte imediatamente o seu médico.**
- uma doença dos olhos chamada glaucoma de ângulo aberto crónico, pois a sua dose pode necessitar de ser ajustada e a tensão nos seus olhos pode precisar de ser monitorizada
- melonoma ou alguma lesão na pele suspeita
- um ataque do coração, problemas do ritmo cardíaco, circulação ou problemas respiratórios
- doenças dos rins ou do fígado
- uma úlcera no intestino (chamada “úlceras duodenais” ou “pépticas”)
- uma doença endócrina (hormonal)
- asma brônquica
- comportamento(s) obsessivo(s)
- convulsões
- tensão arterial baixa ou sentir tonturas ao levantar
- movimentos corporais anormais (discinesias) novos ou agravamento dos mesmos

Caso não tenha a certeza se alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Numient.

Se tiver de ser submetido a uma cirurgia, informe o seu médico de que está a utilizar o Numient.

Perturbações do controlo de impulsos

Informe o seu médico se notar ou se a sua família/prestador de cuidados notar que está a desenvolver impulsos ou desejos irresistíveis de se comportar de formas que não são normais para si e não conseguir resistir ao impulso, compulsão ou tentação de efetuar determinadas atividades que podem ser prejudiciais para si ou para os outros. Estes comportamentos chamam-se perturbações do controlo dos impulsos e podem incluir o vício do jogo, ingestão excessiva de comida, compras excessivas ou um instinto sexual anormalmente elevado ou um aumento dos pensamentos e sensações de natureza sexual. O seu médico pode necessitar de rever os seus tratamentos.

Análises

Poderá ser necessário analisar o funcionamento do seu coração, fígado, rins e células sanguíneas durante um tratamento de longa duração com medicamentos à base de levodopa/carbidopa. Se necessitar de fazer análises ao sangue ou à urina, informe o médico ou enfermeiro de que está a tomar o Numient. Isto deve-se ao facto de o medicamento poder afetar os resultados de algumas análises.

Crianças e adolescentes

A utilização de Numient não é recomendada em doentes com menos de 18 anos. A segurança e a eficácia do Numient em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estudadas.

Outros medicamentos e o Numient

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de outros medicamentos poderem afetar a forma como o Numient atua.

Não tome Numient se tiver tomado um medicamento chamado “inibidor não seletivo da monoaminooxidase (MAO)” para tratar a depressão nos últimos 14 dias. Estes medicamentos incluem a

isocarboxazida e a fenelzina. Se isto se aplica a si, não tome o Numient e consulte o seu médico ou farmacêutico.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Outros medicamentos para a doença de Parkinson, tais como “anticolinérgicos” (por ex., orfenadrina e triexifenidil), “inibidores seletivos da MAO-B” (por ex., selegilina e rasagilina) e um “inibidor da COMT” (por ex., entacapona)
- Sulfato ferroso (utilizado para tratar a anemia causada por níveis baixos de ferro no sangue). A levodopa/carbidopa podem tornar mais difícil a utilização do ferro pelo corpo. Por conseguinte, não tome o Numient e suplementos de ferro ou multivitamínicos contendo ferro ao mesmo tempo. Após tomar um deles, aguarde, pelo menos, 2 a 3 horas antes de tomar o outro
- Fenotiazinas - tais como, clorpromazina, promazina e procloroperazina (utilizadas para tratar doenças mentais)
- Benzodiazepinas, tais como alprazolam, diazepam e lorazepam utilizadas para tratar a ansiedade
- Antidepressivos tricíclicos (TCA; utilizados para tratar a depressão)
- Papaverina (utilizada para melhorar a circulação sanguínea no organismo)
- Tratamento para a tensão arterial elevada (hipertensão)
- Fenotoína, que é utilizada para tratar ataques epiléticos (convulsões)
- Isoniazida, que é utilizada para tratar a tuberculose
- Antagonistas da dopamina utilizados para tratar distúrbios mentais, náuseas e vômitos

Numient com alimentos e bebidas

As refeições muito calóricas e ricas em gorduras retardam a absorção da levodopa em duas horas. Se a sua dieta contiver demasiada proteína (carne, ovos, leite, queijo), o Numient pode não atuar tão bem como deveria. Evite tomar as suas cápsulas ao mesmo tempo que consumir refeições ricas em gorduras ou em proteínas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Numient.

O Numient não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem meios de contraceção. No entanto, o seu médico poderá decidir dar-lhe Numient se os benefícios esperados do tratamento superarem o potencial risco para o feto.

As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com o Numient.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Numient pode causar sonolência (sono excessivo) e episódios de adormecimento súbito. Por conseguinte, deve evitar conduzir ou efetuar atividades nas quais uma redução da vigilância possa colocá-lo ou a outras pessoas em risco de ferimentos graves ou morte (por exemplo, utilizar máquinas), até que esses episódios recorrentes e a sonolência desapareçam.

3. Como tomar Numient

- Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas
- O seu médico vai dizer-lhe exatamente quantas cápsulas de Numient deve tomar por dia
- Se nunca tomou levodopa no passado, a dose inicial habitual do Numient é de uma cápsula de 95 mg três vezes por dia durante três dias. Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá aumentar a dose no quarto dia
- Se já tomou levodopa no passado, o seu médico vai determinar o regime de dosagem inicial adequado com base na sua dose de levodopa atual
- Numient deverá ser tomado aproximadamente a cada 6 horas e não mais de 5 vezes por dia
- Tome este medicamento por via oral com um copo de água. **Tem de** engolir as cápsulas inteiras. **Não** parta, esmague nem mastigue as cápsulas
- Alternativamente, se tiver dificuldade em engolir uma cápsula, este medicamento pode ser administrado abrindo cuidadosamente a cápsula e polvilhando o seu conteúdo na íntegra numa pequena quantidade (por ex., 2 colheres de sopa) de alimento mole, tal como puré de maçã, iogurte ou pudim. Não aqueça a mistura medicamento/alimento nem polvilhe o conteúdo da cápsula em alimentos quentes. Engula toda a mistura de medicamento/alimento e imediatamente, sem mastigar e sem guardar para utilizar no futuro
- Tome as cápsulas a intervalos regulares, de acordo com as instruções do médico
- Não mude as horas a que toma as cápsulas nem tome outros medicamentos para a doença de Parkinson sem primeiro consultar o seu médico. Não deve tomar as cápsulas de Numient com intervalos inferiores a 4 horas
- Numient pode ser tomado com ou sem alimentos. Evite tomar as cápsulas com uma refeição rica em gorduras ou em proteínas, pois isto retarda o tempo que o medicamento demora a atuar
- Fale com o seu médico ou farmacêutico se achar que o efeito do Numient é demasiado forte ou demasiado fraco ou se sentir possíveis efeitos secundários
- Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a sua dose e ajustar a frequência de dosagem.

Se tomar mais Numient do que deveria

Se tomar mais Numient do que deveria (ou alguém ingerir o Numient acidentalmente), fale imediatamente com o seu médico ou farmacêutico. No caso de tomar uma dose excessiva, poderá sentir-se confuso ou agitado e o seu batimento cardíaco pode ficar mais lento ou mais rápido do que o habitual.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Numient

Tome-a logo que se lembrar, a não ser que esteja quase na hora da dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome as restantes doses às horas corretas.

Se parar de tomar o Numient

Não pare de tomar nem mude a sua dose de Numient sem falar primeiro com o seu médico, mesmo que se sinta melhor.

Não pare de tomar Numient subitamente

Isso pode causar problemas musculares, febre e alterações mentais.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum dos seguintes sintomas durante o tratamento com o Numient, **contacte imediatamente o seu médico:**

- Sangrar do estômago ou intestino, o que pode manifestar-se sob a forma de sangue nas fezes ou fezes escuras
- Uma reação alérgica, cujos sinais incluem urticária, comichão, erupção na pele, inchaço da face, lábios, língua ou garganta. Isto pode causar dificuldades em respirar ou engolir
- Os seus músculos podem ficar muito rígidos ou ter movimentos violentos, pode ter tremores, agitação, confusão, febre, pulsação acelerada ou grandes flutuações da tensão arterial. Estes podem ser sintomas de síndrome maligna dos neurolépticos (SMN, uma reação grave e rara aos medicamentos utilizados para tratar doenças do sistema nervoso central) ou de síndrome de niólise (uma doença muscular grave e rara)

Outros efeitos secundários possíveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Sentir-se maldisposto do estômago (náuseas)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Perda de peso
- Ver ou ouvir coisas que não são reais, depressão, ansiedade, sonolência (sono excessivo), dificuldade em adormecer e/ou permanecer a dormir, sonhos anormais, confusão, problemas de memória e das capacidades de raciocínio
- Torções e movimentos repetitivos ou posturas anormais causados por contrações musculares involuntárias (dystonia), movimentos involuntários anormais (discinesia), fenómeno “on-off” (o tempo durante o qual o medicamento está a atuar e quando começa a não conseguir controlar os seus sintomas), agravamento da doença de Parkinson, marcha anormal, tonturas, sonolência excessiva, sensação de formigueiro ou picadas nos braços e/ou pernas, tremores, dores de cabeça
- Ritmo do coração irregular
- Tensão arterial elevada, tensão arterial anormalmente baixa quando se levanta
- Falta de ar
- Dor de barriga, prisão de ventre, diarreia, boca seca, vômitos
- Afrontamentos, transpiração excessiva, erupção cutânea
- Espasmos musculares
- Quedas
- Inchaço dos braços e/ou pernas
- Dor no peito não devida a doença do coração
- Falta de força, fadiga

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Melanoma (um tipo de cancro da pele)
- Anemia (nível baixo de glóbulos vermelhos)
- Diminuição do apetite, aumento de peso
- Episódio psicótico, agitação
- Perturbações do controlo dos impulsos (ver a seguir)
- Episódios de adormecimento súbito, síndrome das pernas inquietas (sensações desagradáveis nas pernas com um impulso irresistível para as movimentar), dificuldade em abrir a boca, convulsões
- Visão dupla, pupilas dilatadas, visão turva
- Palpitações
- Desmaios, coágulo ou inflamação num vaso sanguíneo
- Sangrar do estômago ou intestino, úlcera péptica, dificuldade em engolir, indigestão, paladar anormal na boca, sensação de ardor na língua, gases intestinais excessivos (flatulência)

- Uma reação alérgica, cujos sinais podem incluir urticária, comichão, erupção cutânea, inchaço da face, lábios, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir
- Incapacidade de urinar
- Sensação geral de mal-estar
- Aumento dos níveis de açúcar, ácido úrico e/ou enzimas do fígado no sangue
- Alteração das análises da função renal e/ou sangue na urina

Pode igualmente sentir os seguintes efeitos secundários

- Incapacidade de resistir ao impulso de efetuar um ato que pode ser prejudicial e que pode incluir:
 - Forte impulso para jogar excessivamente, apesar de graves consequências pessoais ou familiares
 - Interesse e comportamento sexuais alterados ou aumentados significativamente preocupantes para si e para os outros, por exemplo, instinto sexual aumentado
 - Compras ou gastos excessivos incontroláveis
 - Ingestão excessiva (comer grandes quantidades de alimentos num curto período de tempo) ou ingestão compulsiva (comer mais do que o normal e mais do que o necessário para satisfazer o apetite) de alimentos

Informe o seu médico se notar qualquer um destes comportamentos. Serão discutidas formas de controlar ou reduzir os sintomas

Os seguintes efeitos secundários também foram comunicados mas a probabilidade de ocorrerem é desconhecida:

- Contagens baixas de células sanguíneas (glóbulos brancos, plaquetas)
- Abuso de determinados medicamentos utilizados para tratar a doença de Parkinson
- Tentativa de suicídio, sensação de desorientação, aumento das sensações sexuais
- Movimentos oculares anormais prolongados graves, síndrome de Horner (pálpebra descaída, contração da pupila e diminuição da transpiração num dos lados da face), espasmos das pálpebras
- Padrão respiratório anormal
- Saliva excessiva ou de cor escura, ranger os dentes, soluços
- Perda de cabelo, erupção cutânea (incluindo uma erupção grave chamada púrpura de Henoch-Schönlein), suor de cor escura

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Numient

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Depois de abrir o frasco, utilizar no prazo de 90 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição do Numient

- As substâncias ativas do Numient são a levodopa e a carbidopa
 - Cada cápsula dura de libertação modificada de 95 mg/23,75 mg contém 95 mg de levodopa e 23,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)
 - Cada cápsula dura de libertação modificada de 145 mg/36,25 mg contém 145 mg de levodopa e 36,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)
 - Cada cápsula dura de libertação modificada de 195 mg/48,75 mg contém 195 mg de levodopa e 48,75 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)
 - Cada cápsula dura de libertação modificada de 245 mg/61,25 mg contém 245 mg de levodopa e 61,25 mg de carbidopa (sob a forma mono-hidratada)
- Os outros componentes são celulose microcristalina, manitol, ácido tartárico, etilcelulose, hipromelose, amido glicolato de sódio, lauril sulfato de sódio, povidona, talco, copolímeros de ácido metacrílico – metacrilato de metilo (1:1), copolímeros de ácido metacrílico – metacrilato de metilo (1:2), citrato de trietilo, croscarmellose sódica e estereato de magnésio
- Os componentes do invólucro da cápsula dura são carmim de índigo (E132), laca, óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171) e gelatina
- Os componentes da tinta são tinta azul SB-6018, goma laca (E904), propilenoglicol e carmim de índigo (E132), laca

Qual o aspeto do Numient e conteúdo da embalagem

Numient é uma cápsula de libertação modificada.

Cápsulas de libertação modificada de 95 mg/23,75 mg

Corpo branco e tampa azul de 18 × 6 mm com “IPX066” e “95” gravado a tinta azul.

Cápsulas de libertação modificada de 145 mg/36,25 mg

Corpo azul claro e tampa azul de 19 × 7 mm com “IPX066” e “145” gravado a tinta azul.

Cápsulas de libertação modificada de 195 mg/48,75 mg

Corpo amarelo e tampa azul de 24 × 8 mm com “IPX066” e “195” gravado a tinta azul.

Cápsulas de libertação modificada de 245 mg/61,25 mg

Corpo azul e tampa azul de 23 × 9 mm com “IPX066” e “245” gravado a tinta azul.

As cápsulas de Numient são fornecidas em frascos de plástico com exsicante e uma tampa de plástico, disponíveis em frascos de 25, 100 ou 240 cápsulas duras. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado