

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Numient 95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține levodopa 95 mg și carbidopa 23,75 mg (sub formă de monohidrat)

145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține levodopa 145 mg și carbidopa 36,25 mg (sub formă de monohidrat)

195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține levodopa 195 mg și carbidopa 48,75 mg (sub formă de monohidrat)

245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată

Fiecare capsulă conține levodopa 245 mg și carbidopa 61,25 mg (sub formă de monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu eliberare modificată

95 mg/23,75 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp alb și cap albastru, cu dimensiunea de 18 × 6 mm, inscripționate cu „IPX066” și „95”, cu cerneală albastră.

145 mg/36,25 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp albastru deschis și cap albastru, cu dimensiunea de 19 × 7 mm, inscripționate cu „IPX066” și „145”, cu cerneală albastră.

195 mg/48,75 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp galben și cap albastru, cu dimensiunea de 24 × 8 mm, inscripționate cu „IPX066” și „195”, cu cerneală albastră.

245 mg/61,25 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp albastru și cap albastru, cu dimensiunea de 23 × 9 mm, inscripționate cu „IPX066” și „245”, cu cerneală albastră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al pacienților adulți cu boala Parkinson.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se recomandă ca doza de Numient să fie administrată pe cale orală, la interval de aproximativ 6 ore. Administrarea dozelor din acest medicament de mai mult de 5 ori pe zi nu este recomandată.

Fiecare concentrație de capsulă poate fi utilizată singură sau în asociere cu alte concentrații de capsule, după necesități. Utilizarea acestui medicament împreună cu alte medicamente care conțin levodopa nu a fost studiată.

Recomandările privind dozele trebuie respectate la inițierea tratamentului, iar apoi adaptate conform răspunsului clinic.

Doza inițială și titrarea la pacienții care nu au fost expuși anterior la levodopa

Doza de început este de o capsulă conținând levodopa 95 mg și carbidopa 23,75 mg de trei ori pe zi (TID) pentru primele trei zile; aceasta poate fi crescută la o doză de o capsulă cu eliberare modificată conținând levodopa 145 mg și carbidopa 36,25 mg de trei ori pe zi, începând cu Ziua 4 de tratament.

Creșterile ulterioare trebuie să fie individualizate pe baza răspunsului clinic. Doza zilnică trebuie să fie stabilită prin titrarea atentă. Pacienții trebuie să mențină cea mai scăzută doză necesară pentru a obține controlul simptomelor și a minimiza reacțiile adverse, cum ar fi dischinezia și greața.

Experiența cu o doză zilnică totală de peste 1170 mg de levodopa administrată la pacienții care nu au fost expuși anterior la levodopa este limitată.

Comutarea pacienților de la alte medicamente pe bază de levodopa/ inhibitor de dopa-decarboxilază (DDC) (carbidopa sau benserazidă) la Numient

Din cauza caracteristicilor farmacocinetice ale Numient, dozele și frecvența de administrare a dozelor de Numient nu sunt interschimbabile direct cu cele ale altor medicamente pe bază de levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare imediată (vezi pct. 5.2).

Atunci când pacienții sunt comutați inițial de la medicamente pe bază de levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare imediată la Numient, îndrumările privind comutarea dozei furnizate în Tabelul 1 sunt recomandate pentru doza inițială.

Tabelul 1: Îndrumări pentru comutarea inițială de la medicamente pe bază de levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare imediată (EI) la Numient în cazul pacienților cu boala Parkinson.

Doza zilnică totală de levodopa din levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare imediată (mg)	Doza zilnică totală inițială de Numient (levodopa, în mg)	Doza inițială sugerată de Numient
Între 400 și 549	855	3 capsule de 95 mg/23,75 mg TID
Între 550 și 749	1140	4 capsule de 95 mg/23,75 mg TID
Între 750 și 949	1305	3 capsule de 145 mg/36,25 mg TID
Între 950 și 1249	1755	3 capsule de 195 mg/48,75 mg TID
≥ 1250	2340	4 capsule de 195 mg/48,75 mg TID sau
	2205	3 capsule de 245 mg/61,25 mg TID

Atunci când pacienții sunt comutați inițial de la levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare imediată plus inhibitori ai catecol-O-metil transferazei (COMT; cum ar fi entacapona) la Numient, îndrumările privind comutarea dozei furnizate în Tabelul 2 sunt recomandate pentru dozarea inițială.

Tabelul 2: Îndrumări pentru comutarea inițială de la levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare imediată plus inhibitori ai catecol-O-metil transferazei (COMT; cum ar fi entacapona) la Numient în cazul pacienților cu boala Parkinson

Doza zilnică totală de levodopa (mg) din levodopa/inhibitor al DDC/entecaponă	Doza zilnică totală inițială de Numient (levodopa, în mg)	Doza inițială sugerată de Numient
Între 400 și 549	1140	4 capsule de 95 mg/23,75 mg TID
Între 550 și 749	1470	2 capsule de 245 mg/61,25 mg TID
Între 750 și 949	1755	3 capsule de 195 mg/48,75 mg TID
Între 950 și 1249	2205	3 capsule de 245 mg/61,25 mg TID
≥ 1250	2940	4 capsule de 245 mg/61,25 mg TID

Atunci când pacienții sunt comutați de la medicamente pe bază de levodopa/inhibitor al DDC la Numient, doza trebuie ajustată pentru a menține un control suficient al simptomelor. Frecvența administrării dozelor poate fi modificată de la de trei ori pe zi la maximum de cinci ori pe zi, în cazul în care nu se observă un control suficient al simptomelor. În studiile pe pacienți cu boală Parkinson avansată, există date limitate privind utilizarea dozelor de peste 2450 mg de levodopa și 612,5 mg de carbidopa administrate sub formă de Numient.

Doza zilnică totală finală de levodopa din Numient este aproximativ dublă față de doza zilnică totală finală de levodopa din comprimatele cu eliberare imediată, în timp doza zilnică totală finală de levodopa din Numient este aproximativ de trei ori mai mare decât doza zilnică totală finală de levodopa din combinația levodopa/inhibitor al DDC/entecaponă.

Comutarea pacienților în mod specific de la alte medicamente pe bază de levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare modificată la Numient

Pentru pacienții care sunt tratați în prezent cu medicamente pe bază de levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare modificată, sunt disponibile informații privind comutarea la Numient. Doza zilnică totală inițială de Numient descrisă în Tabelul 1 de mai sus poate necesita să fie scăzută cu aproximativ 30 % în cazul pacienților care sunt comutați în mod specific de la medicamente pe bază de levodopa/inhibitor al DDC cu eliberare modificată la Numient.

Întreținere

Întrucât boala Parkinson este progresivă, se recomandă evaluări clinice periodice. Terapia trebuie individualizată și ajustată pentru fiecare pacient, conform răspunsului terapeutic dorit.

Adăugarea de alte medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson

Levodopa/carbidopa cu eliberare modificată poate fi utilizat împreună cu alte medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson. Cu toate acestea, pot fi necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 4.5).

Întreruperea terapiei

În asociere cu reducerile dozei și retragerea medicamentelor care conțin levodopa/carbidopa, au fost observate cazuri sporadice de un complex de simptome similar sindromului neuroleptic malign (SNM). Pacienții trebuie urmăriți cu atenție dacă este necesară reducerea sau întreruperea bruscă a

administrării capsulelor de medicament levodopa/carbidopa cu eliberare modificată, în special dacă pacientului i se administrează antipsihotice (vezi pct. 4.4).

Dacă este necesară anestezia generală, capsulele de medicament levodopa/carbidopa cu eliberare modificată pot fi continuate atât timp cât pacientului i se permite să ia medicamente orale. Dacă terapia este întreruptă temporar, doza obișnuită trebuie administrată imediat ce pacientul poate lua medicamente orale.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei de medicament pe bază de levodopa/carbidopa cu eliberare modificată la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Impactul funcției renale asupra clearance-ului levodopa/carbidopei este limitat (vezi pct. 5.2). Numient nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă să administrați acest medicament cu prudență la pacienții cu boală renală severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Numient nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Se recomandă să administrați acest medicament cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Numient la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numient trebuie administrat cu un pahar cu apă și poate fi luat cu sau fără alimente. O masă bogată în grăsimi și calorii întârzie absorbția levodopa cu două ore. Mai mult, mesele bogate în proteine pot afecta răspunsul clinic prin scăderea absorbției levodopa (vezi pct. 4.5). Prin urmare, Numient nu trebuie luat împreună cu mese bogate în proteine. Capsula cu eliberare modificată trebuie înghițită întreagă, adică nu trebuie mestecată sau zdrobită, pentru a menține efectul de eliberare modificată al medicamentului pe bază de levodopa/carbidopa. Ca alternativă, pentru pacienții care au dificultăți în a înghiți o capsulă, acest medicament poate fi administrat deschizând cu grijă capsula și presărând întregul conținut pe o cantitate mică (de exemplu, 2 linguri) de aliment moale, cum ar fi sosul de mere, iaurtul sau budinca. Amestecul de medicament/aliment trebuie înghițit complet și imediat, fără a mesteca, și nu trebuie păstrat pentru a fi utilizat ulterior. Nu se poate exclude faptul că încălzirea ar putea modifica proprietățile medicamentului. Prin urmare, medicamentul nu trebuie încălzit sau adăugat la alimente fierbinți.

Produsele care conțin sulfat feros trebuie administrate separat de levodopa/carbidopa, menținând cel mai lung interval posibil între administrări (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Glaucom cu unghi îngust.
- Feocromocitom.
- Administrarea concomitent cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (MAO). Acești inhibitori trebuie întreruși cu cel puțin două săptămâni înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 4.5).
- Antecedente de sindrom neuroleptic malign (SNM) și/sau rabdomioliză netraumatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra SNC și perturbări mintale

Somnolență și episoade de adormire subită

Levodopa a fost asociată cu somnolență și episoade de adormire subită (vezi pct. 4.7). Adormirea subită în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a conștientiza acest lucru sau fără semnale de avertizare, a fost raportată foarte rar. Pacienții trebuie informați cu privire la acest lucru și sfătuiți să exercite prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului (vezi pct. 4.7). Pacienții care manifestă somnolență și/sau un episod de adormire subită nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau încetarea terapiei.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

În asociere cu reducerile dozei sau retragerea medicamentelor pe bază de levodopa/carbidopa au fost observate cazuri sporadice de un complex de simptome similar sindromului neuroleptic malign (SNM). SNM este un sindrom care pune în pericol viața, caracterizat de febră sau hipertermie și poate fi asociat cu rabdomioliza. Au fost raportate constatări neurologice, inclusiv rigiditate musculară, mișcări involuntare, stare de conștientă alterată, modificări ale stării mintale; alte perturbări, cum ar fi disfuncție autonomă, tahicardie, tahipnee, transpirație, hiper- sau hipotensiune arterială; modificări ale testelor de laborator, cum ar fi creșterea creatinfosfokinazei, mioglobinurie și creșterea mioglobinei serice. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție atunci când doza de levodopa/carbidopa este redusă sau întreruptă brusc, în special dacă pacientului i se administrează antipsihotice (vezi pct. 4.2).

Perturbări mintale

Pacienții pot manifesta modificări ale stării mintale și comportamentale noi sau agravate, care pot fi severe, inclusiv comportament similar celui psihotic și comportament suicidal, în timpul tratamentului cu levodopa sau după începerea sau creșterea dozei de levodopa. Gândirea anormală și comportamentul anormal pot consta din una sau mai multe manifestări variate, inclusiv anxietate, depresie, ideatie paranoidă, idei delirante, halucinații, confuzie, comportament similar celui psihotic, dezorientare, comportament agresiv, agitație și delir.

Pacienții cu tulburare psihotică majoră sau antecedente de tulburare psihotică trebuie tratați cu prudență cu levodopa/carbidopa, din cauza riscului de exacerbare a psihozei. În plus, anumite medicamente utilizate pentru tratarea psihozei pot exacerba simptomele bolii Parkinson și pot scădea eficacitatea levodopa/carbidopa. Utilizarea concomitentă de antipsihotice trebuie monitorizată cu atenție pentru a depista eventuala agravare a simptomelor motorii de Parkinson, în special atunci când se utilizează antagoniști ai receptorului D2 (vezi pct. 4.5).

Tulburări de control al impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați cu regularitate pentru depistarea eventualei dezvoltări de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie înștiințați cu privire la faptul că pot apărea simptome comportamentale de tulburări ale controlului impulsurilor, inclusiv joc de noroc patologic, libido crescut, hipersexualitate, cheltuieli sau cumpărături compulsive, episoade de mâncat excesiv și mâncat compulsiv, precum și sindromul de dereglare a dopaminei, la pacienții care sunt tratați cu agoniști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice care conțin levodopa. Revizuirea tratamentului este recomandată dacă se dezvoltă astfel de simptome.

Dischinezii

Medicamentele care conțin levodopa determină dischinezii ce pot impune ajustarea tratamentului. Carbidopa permite ca mai multă levodopa să ajungă la creier și să se formeze mai multă dopamină, crescând astfel riscul de anumite reacții adverse asupra SNC, inclusiv dischinezie. Se recomandă monitorizarea pacienților pentru depistarea eventualei declanșări sau evoluții a dischineziei și pentru ajustarea dozelor de levodopa/carbidopa în consecință.

Hipotensiune ortostatică

Levodopa/carbidopa poate determina hipotensiune ortostatică. Levodopa/carbidopa trebuie să se utilizeze cu prudență în cazul utilizării concomitente de medicamente care pot cauza hipotensiune ortostatică, de exemplu medicamentele antihipertensive.

Glaucom

Pacienții cu glaucom cu unghi îngust pot fi tratați cu prudență cu levodopa/carbidopa, cu condiția ca tensiunea intraoculară să fie bine controlată și pacientul să fie monitorizat cu atenție pentru a depista eventualele modificări ale tensiunii intraoculare în timpul terapiei.

Melanom

Studiile epidemiologice au arătat că pacienții cu boala Parkinson prezintă un risc mai mare (de 2 până la aproximativ 6 ori mai mare) de a dezvolta melanom, comparativ cu populația generală. Este neclar dacă riscul crescut observat este cauzat de boala Parkinson sau de alți factori, cum ar fi medicamentele utilizate pentru a trata boala Parkinson.

Din motivele specificate mai sus, pacienților și medicilor curanți li se recomandă să monitorizeze apariția eventualelor melancare frecvent și regulat atunci când utilizează levodopa/carbidopa, în special la pacienții cu leziuni cutanate suspecte, nediagnosticate sau antecedente de melanom. Se recomandă examinările periodice ale pielii, efectuate de către persoane calificate corespunzător (de exemplu, medici dermatologi).

Analize de laborator

În cazul tratamentului pe termen lung cu levodopa/carbidopa, s-au observat valori scăzute ale hemoglobinei și hematocritului. Se recomandă evaluarea periodică a funcției hepatice, hematopoietice, cardiovasculare și renale în timpul terapiei prelungite.

Medicamentele cu levodopa/carbidopa pot genera rezultate fals-pozitive ale analizei pentru corpi cetonici, în cazul în care se utilizează o bandetă de testare pentru determinarea cetonuriei. Această reacție nu se modifică odată cu fierberea probei de urină. Rezultatele fals-negative pot fi obținute după aplicarea metodelor de glucozoxidază pentru glicozurie.

Categorii speciale de pacienți

Levodopa/carbidopa trebuie să se administreze cu prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică, boală cardiovasculară sau pulmonară severă, astm bronșic, boală renală, hepatică sau endocrină ori

antecedente de ulcer peptic (din cauza posibilității de hemoragie a tractului gastro-intestinal superior) și antecedente de convulsii.

Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când se administrează levodopa/carbidopa la pacienți cu antecedente de infarct miocardic care au aritmii atriale, nodale sau ventriculare reziduale. La acești pacienți, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu o prudență deosebită în timpul perioadei de ajustare inițială a dozei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai monoaminoxidazei

Inhibitorii neselectivi ai monoaminoxidazei trebuie întreruși cu cel puțin 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu capsulele de medicament levodopa/carbidopa cu eliberare modificată (vezi pct. 4.3).

Numient poate fi luat concomitent cu doza recomandată dintr-un inhibitor MAO dacă acesta este selectiv pentru inhibitorul MAO tip B, cum ar fi selegilina și rasagilina. Există o interacțiune medicamentoasă recunoscută între levodopa și inhibitorii MAO tip B, care potențează efectele levodopa. Combinația poate fi asociată cu hipotensiune arterială ortostatică severă.

Este posibil să fie necesară reducerea dozei de levodopa în cazul adăugării unui inhibitor MAO selectiv pentru tipul B. La pacienți trebuie menținută cea mai scăzută doză necesară pentru a obține controlul simptomelor și a reduce la minim reacțiile adverse.

Antagoniști ai receptorului dopaminergic D2, benzodiazepine și isoniazidă

Antagoniștii receptorului dopaminergic D2 (de exemplu, fenotiazine, butirofenone, risperidonă), benzodiazepinele și isoniazida pot reduce efectele terapeutice ale levodopa. Pacienții care iau aceste medicamente împreună cu levodopa/carbidopa trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista eventuala pierdere a răspunsului terapeutic.

Antidepresive triciclice

Au existat rapoarte rare de reacții adverse, inclusiv hipertensiune arterială și dischinezie, rezultate din utilizarea concomitentă de antidepresive triciclice și levodopa/carbidopa.

Antihipertensive

Hipotensiunea arterială posturală simptomatică a apărut atunci când combinațiile de levodopa și un inhibitor al decarboxilazei au fost adăugate la tratamentul pacienților cărora li se administrau deja anumite antihipertensive. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente antihipertensive în timpul fazei de titrare a tratamentului cu acest medicament pe bază de levodopa/carbidopa cu eliberare modificată.

Anticolinergice

Medicamentele anticolinergice pot funcționa sinergetic cu levodopa, în vederea ameliorării tremorului. Cu toate acestea, utilizarea concomitentă poate cauza o agravare a tulburărilor motorii involuntare. Medicamentele anticolinergice pot diminua efectul levodopa din cauza absorbției întârziată. Poate fi necesară o ajustare a dozei de levodopa.

Fenitoină și papaverină

Au existat rapoarte rare conform cărora efectele benefice ale levodopa în boala Parkinson sunt inversate de fenitoină și papaverină. Pacienții care iau aceste medicamente cu levodopa/carbidopa trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista eventuala pierdere a răspunsului terapeutic.

Inhibitori ai COMT

Efectul administrării concomitente a acestor capsule de levodopa/carbidopa cu eliberare modificată și a inhibitorilor COMT, cum ar fi entacapona, nu a fost studiat. S-a demonstrat că adăugarea de entacaponă la levodopa/carbidopa crește biodisponibilitatea levodopa cu 30 %. Doza de capsule de medicament levodopa/carbidopa cu eliberare modificată poate necesita să fie scăzută în cazul utilizării concomitente de inhibitori ai COMT.

Săruri feroase

Levodopa/carbidopa și sărurile feroase sau multivitaminele care conțin săruri feroase trebuie administrate concomitent cu prudență. Sărurile feroase pot forma chelați cu levodopa și carbidopa. Produsele care conțin sulfat feros și levodopa/carbidopa trebuie administrate separat, menținând cel mai lung interval posibil între administrări (vezi pct. 4.2).

Interacțiunea cu alcoolul

In vivo, administrarea concomitentă de Numient și alcool de până la 40 % volum pe volum (v/v) nu a dus la descărcarea prematură a levodopa sau carbidopei.

Interacțiunea cu alimentele

La adulții sănătoși, administrarea orală de Numient după o masă bogată în grăsimi și bogată în calorii a redus C_{max} a levodopa cu 21 %, în timp ce amplitudinea globală a absorbției levodopa (ASC_{inf}) a fost similară (creștere de 13 %) cu cea observată în starea de repaus alimentar (vezi pct. 5.2). Administrarea împreună cu o masă bogată în grăsimi și calorii întârzie absorbția levodopa cu până la 2 ore (vezi pct. 4.2).

După administrarea conținutului capsulei cu eliberare modificată, presărat peste o cantitate mică (de exemplu, 2 linguri) de aliment moale, cum ar fi sosul de mere, iaurtul și budinca, rata și amplitudinea absorbției levodopa a fost similară cu cea observată în starea de repaus alimentar.

Levodopa concurează cu anumiți aminoacizi pentru transport; prin urmare, mesele bogate în proteine pot afecta absorbția levodopa.

Efectul levodopa și carbidopa asupra metabolismului altor medicamente

Efectele de inhibare sau inducere ale levodopa și carbidopa nu au fost investigate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea levodopa/carbidopa la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Numient nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiile pentru mamă depășesc posibilele riscuri pentru făt.

Alăptarea

Carbidopa se excretă în lapte la șobolan, însă nu se cunoaște dacă carbidopa sau metaboliții săi se excretă în laptele matern uman. Într-un studiu al unei mame cu boala Parkinson care alăpta, s-a raportat excreția levodopa în laptele matern. Există informații insuficiente cu privire la efectele levodopa/carbidopa sau a metaboliților acestora asupra nou-născuților/sugarilor. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Numient.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele levodopa sau carbidopa asupra fertilității la om. Efectele levodopa asupra fertilității au fost evaluate în studiile la șoarece (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levodopa poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Anumite reacții adverse, cum ar fi somnolența și amețeala, care au fost raportate în asociere cu aceste capsule de medicament levodopa/carbidopa cu eliberare modificată, pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții tratați cu aceste capsule de medicament levodopa/carbidopa cu eliberare modificată și care prezintă somnolență și/sau episoade de adormire subită trebuie informați să se abțină de la a conduce vehicule sau a se implica în activități în care starea de alertă diminuată îi poate pune pe ei înșiși sau pe alții în pericol de vătămare gravă sau deces (de exemplu, folosirea de utilaje), până la rezolvarea respectivelor episoade recurente sau a somnolenței (vezi și pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în asociere cu Numient au fost greața, care a apărut la aproximativ 12 % din totalul pacienților; amețeala, cefaleea și dischinezia, fiecare dintre acestea apărând la aproximativ 8 % din totalul pacienților; și insomnia, care a apărut la aproximativ 6 % din totalul pacienților. În cadrul studiilor clinice cu Numient, au fost raportate evenimente grave de hemoragie gastro-intestinală (mai puțin frecvente) și de edem alergic (mai puțin frecvente). Un complex de simptome similar sindromului neuroleptic malign și rabdomiolizei poate apărea în asociere cu medicamentele pe bază de levodopa/carbidopa, deși nu au fost identificate cazuri în studiile clinice cu Numient.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență (Tabelul 3). Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse

	Reacții adverse observate în cadrul dezvoltării clinice a Numient			
Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută ^{a)}
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Melanom (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie	Agranulocitoză, trombocitopenie, leucopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere în greutate	Poftă de mâncare redusă, creștere în greutate	
Tulburări psihice		Deficiență cognitivă, stare de confuzie, halucinații, depresie (vezi pct. 4.5), anxietate, vise anormale, insomnie	Episod psihotic, tulburare de control al impulsurilor (vezi pct. 4.4), agitație	Tentativă de suicid (vezi pct. 4.4), dezorientare, sindrom de dereglare dopaminergică, euforie, libido crescut
Tulburări ale sistemului nervos		Distonie, fenomen de tip „on/off”, dischinezie, somnolență, tulburări de mers, amețea, agravarea bolii Parkinson, parestezie, cefalee, tremor	Convulsii, adormire subită (vezi pct. 4.4), trismus, sindromul picioarelor neliniștite	Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.3 și 4.4.), ataxie
Tulburări oculare			Vedere încețoșată, diplopie, midriază,	Crize oculogire, activarea sindromului Horner latent, blefarospasm
Tulburări cardiace		Tulburări ale ritmului cardiac ^{b)} (vezi pct. 4.4)	Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială ortostatică (vezi pct. 4.4 și 4.9), hipertensiune arterială (vezi pct. 4.5)	Sincopă, tromboflebită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		Tipar respirator anormal, răgușeală
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Durere abdominală, constipație, diaree, gură uscată, vărsături	Hemoragie gastro-intestinală, ulcer peptic (vezi pct. 4.4), disfație, dispepsie, disgeuzie, glosodinie, flatulență	Salivă închisă la culoare, bruxism, sughiț, sialoree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului		Bufeuri, hiperhidroză, erupție cutanată (vezi pct. 4.3)	Edem alergic, prurit (vezi pct. 4.3)	Purpură Hensch-Schönlein, urticarie (vezi pct. 4.3), căderea părului, exantem, transpirație închisă la

	Reacții adverse observate în cadrul dezvoltării clinice a Numient			
Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută ^{a)}
subcutanat				culoare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție de urină	Urină închisă la culoare, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Căderi, edem periferic, durere toracică necardiacă, astenie, oboseală	Stare generală de rău	
Investigații diagnostice			Valori crescute ale AST, ALT, LDH, bilirubinei, glicemiei, creatininei, acidului uric, valori scăzute ale hemoglobinei și hematocritului, prezența de sânge în urină	Valori crescute ale azotului ureic, ale fosfatazelor alcaline, rezultat pozitiv la testul Coomb, prezența de leucocite și bacterii în urină

a) Reacții adverse care nu au fost observate în cadrul dezvoltării clinice a Numient, dar raportate pentru alte medicamente pe bază de levodopa/carbidopa.

b) Termen combinat care include fibrilație atrială, flutter atrial, bloc atrioventricular, bloc de ramură, sindrom de sinus bolnav, bradicardie și tahicardie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Adormire subită

Numient este asociat cu somnolență și a fost asociat foarte rar cu somnolență excesivă în timpul zilei și episoade de adormire subită.

Tulburări de control al impulsurilor

Jocul de noroc patologic, libidoul crescut, hipersexualitatea, cheltuielile sau cumpărăturile compulsive, episoadele de mâncat excesiv și mâncat compulsiv pot apărea la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei și/sau alte tratamente dopaminergice care conțin levodopa (vezi pct. 4.4).

Valori de laborator

Cazurile de feocromocitom fals diagnosticat la pacienții care urmează terapie cu levodopa/carbidopa au fost raportate foarte rar. Trebuie să se acționeze cu prudență la interpretarea nivelurilor plasmatiche și urinare de catecolamine și metabolii acestora la pacienții care urmează terapie cu levodopa sau levodopa/carbidopa.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Se poate aștepta apariția simptomelor acute ale supradozajului cu levodopa/inhibitor al DDC în urma suprastimulării dopaminergice. Dozele de câteva grame pot duce la perturbări la nivelul SNC, cu o creștere a probabilității de perturbări cardiovasculare (de exemplu, hipotensiune arterială, tahicardie sinusală) și probleme psihice mai severe la doze mai mari. Supradozajul cu levodopa poate da naștere la complicații sistemice, secundare suprastimulării dopaminergice.

Tratament

Gestionarea supradozajului acut cu medicamente pe bază de levodopa/DDC este identică cu gestionarea supradozajului acut cu levodopa. Piridoxina nu este eficace în inversarea acțiunii acestui medicament combinat. Trebuie instituită monitorizarea electrocardiografică și pacientul trebuie observat cu atenție pentru a depista eventuala dezvoltare de aritmii; dacă este necesar, administrați terapia antiaritmică adecvată. Gestionarea ulterioară trebuie să se facă în conformitate cu indicațiile clinice sau cu recomandările centrului național pentru intoxicații, acolo unde există.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: –medicamente anti-parkinsoniene, medicamente dopaminergice, codul ATC: N04BA02

Mecanism de acțiune

Levodopa este un precursor al dopaminei și este administrată ca terapie de înlocuire a dopaminei în boala Parkinson.

Carbidopa este un inhibitor al decarboxilazei acidului aminoaromatic periferic. Aceasta împiedică metabolizarea levodopa în dopamină în circulația periferică, asigurând faptul că o proporție mai mare din doză ajunge în creier, unde dopamina își exercită efectele terapeutice. Se poate utiliza o doză mai mică de levodopa atunci când este administrată concomitent cu carbidopa, reducând incidența și severitatea reacțiilor adverse periferice.

Efecte farmacodinamice

Atunci când levodopa este administrată pe cale orală, aceasta este decarboxilată rapid la dopamină, în țesuturile extracerebrale, astfel încât numai o mică parte din doza administrată este transportată în stare nemodificată către sistemul nervos central. Din acest motiv, doze mari de levodopa sunt necesare pentru un efect terapeutic adecvat, acestea putând fi deseori însoțite de greață și alte reacții adverse, unele dintre ele fiind atribuibile dopaminei formate în țesuturile extracerebrale.

Carbidopa inhibă decarboxilarea levodopa periferică. Aceasta nu trece bariera sânge-creier și nu afectează metabolismul levodopa în sistemul nervos central. Întrucât activitatea sa de inhibare a decarboxilazei este limitată la țesuturile extracerebrale, administrarea de carbidopa cu levodopa face ca o cantitate mai mare de levodopa să fie disponibilă pentru livrare către creier. Adăugarea de carbidopa la levodopa reduce efectele periferice (greață, vărsături) cauzate de decarboxilarea levodopa; cu toate acestea, carbidopa nu scade reacțiile adverse cauzate de efectele centrale ale levodopa.

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți cu boală Parkinson care nu au fost expuși anterior la levodopa APEX-PD

Eficacitatea Numient la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient a fost stabilită în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu doză fixă și grupuri paralele, cu durata de 30 de săptămâni, la 381 de pacienți care aveau o durată mediană a bolii de 1 an și o expunere limitată sau nicio expunere la levodopa și agoniști ai dopaminei. Pacienții au continuat cu o doză stabilă de medicament anti-Parkinson concomitentă. Pacienții eligibili au fost randomizați (1:1:1:1) la placebo sau la una dintre cele trei doze fixe de levodopa/carbidopa cu 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg sau 390 mg/97,5 mg, de trei ori pe zi. Pacienților nu li s-a permis să ia suplimentar levodopa sau inhibitori ai catecol-O-metil transferazei (COMT). Pacienții cărora li se administra medicamentul pe bază de levodopa/carbidopa cu eliberare modificată au inițiat tratamentul cu 95 mg levodopa/23,75 mg carbidopa de trei ori pe zi (TID). Doza a fost crescută începând cu Ziua 4 și cea mai mare doză țintă (390 mg levodopa/97,5 mg carbidopa TID) a fost atinsă până în Ziua 22.

Criteriul final de evaluare primar pentru eficacitate a fost modificarea medie față de intrarea în studiu a scorului pe Scala unificată de evaluare a bolii Parkinson (UPDRS) Partea II (activitățile vieții zilnice) plus scorul motor din Partea III, în săptămâna 30 sau la încetarea prematură. Fiecare dintre cele trei tratamente cu levodopa/carbidopa cu eliberare modificată a fost semnificativ superior din punct de vedere statistic față de placebo, în ceea ce privește criteriul de măsurare primar (Tabelul 4).

Tabelul 4: Modificarea medie față de intrarea în studiu a scorului UPDRS Partea II plus scorul pentru Partea III în săptămâna 30 (sau la încetarea prematură) la pacienții cu boală Parkinson care nu au fost expuși anterior la levodopa (APEX-PD)

Tratament	Intrarea în studiu ^{b)}	Scorul UPDRS (Partea II și Partea III) mediu ^{a)}	
		Săptămâna 30 (sau la încetarea prematură)	Modificarea față de intrarea în studiu în săptămâna 30 (sau la încetarea prematură) ^{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) În cazul UPDRS, scorurile mai mari indică o mai mare severitate a afecțiunii

b) Toate valorile se bazează pe 361 de pacienți din populația cu intenție de tratament care au avut valori valide la sfârșitul studiului

c) Numerele negative indică ameliorarea comparativ cu valoarea de la intrarea în studiu

d) De trei ori pe zi

e) Valoarea p este mai mică de 0,05 comparativ cu placebo

Pacienți cu boală Parkinson avansată

Eficacitatea și siguranța Numient la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat au fost evaluate în 2 studii în regim dublu-orb, controlate cu substanță activă: studiul paralel ADVANCE-PD (studiul IPX066-B09-02; 22 săptămâni) și studiul încrucișat ASCEND-PD (studiul IPX066-B-09-06 Partea 1; 11 săptămâni).

În ambele studii, criteriul final de evaluare primar a fost reprezentat de procentul de timp de tip „off” în timpul orelor în care pacientul era treaz. Criteriul final de evaluare secundar principal a inclus timpul de tip „off”, timpul de tip „on” fără dischinezie supărătoare și scorul UPDRS Părțile II+III. În studiul ADVANCE-PD, a fost evaluată, de asemenea, Impresia clinică globală a schimbării.

ADVANCE-PD

Studiul ADVANCE-PD a fost un studiu cu durata de 22 de săptămâni, constând dintr-o perioadă de 3 săptămâni de ajustare a tratamentului pre-studiu cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată, înainte de o comutare cu durata de 6 săptămâni la Numient. Apoi, pacienții au fost randomizați, într-o

perioadă de tratament de studiu cu durată de 13 săptămâni, în regim dublu-orb, fie cu tratament optimizat cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată, fie cu Numient. Un total de 471 pacienți incluși au fost menținuți pe o schemă stabilă de cel puțin 400 mg pe zi de levodopa înainte de a intra în studiu. Administrarea dozelor de medicamente anti-parkinsoniene concomitente s-a menținut stabilă. Pacienților nu li s-a permis să ia suplimentar medicamente pe bază de levodopa/carbidopa sau inhibitori ai catecol-O-metil transferazei (COMT) în timpul studiului. Au fost randomizați în total 393 pacienți (vârsta medie 63,2 ani; 65 % pacienți de sex masculin).

ASCEND-PD

Studiul ASCEND-PD a fost un studiu încrucișat randomizat, dublu-orb, cu 2 tratamente și 2 perioade, în care au fost incluși 110 pacienți aflați pe o schemă stabilă de levodopa/carbidopa/entacaponă (LCE) conținând cel puțin 400 mg pe zi de levodopa. Frecvența minimă a administrării dozelor a fost de patru ori pe zi, timp de cel puțin 4 săptămâni după intrarea în studiu. Medicamentele anti-parkinsoniene concomitente au fost menținute la o doză stabilă în timpul studiului. Tratamentul cu LCE a fost comutat la Numient pe parcursul unei perioade de 6 săptămâni. După această comutare a dozei, 91 pacienți din studiu (vârsta medie: 64,1 ani; 75 % pacienți de sex masculin) au fost randomizați pentru a primi Numient, urmat de LCE pre-studiu sau invers. Toate datele de eficacitate provin de la 84 pacienți care au finalizat studiul, cu excepția datelor din jurnalele pacienților, care provin de la 83 pacienți. Fiecare perioadă de studiu în regim dublu-orb a durat 2 săptămâni. Între aceste perioade, toți pacienții au primit tratament cu Numient în regim deschis timp de 1 săptămână.

Cel mai frecvent înregistrate medicamente pentru boala Parkinson la pacienții randomizați au fost agonistii dopaminei (64 %) și inhibitorii MAO (37 %).

Rezultate

Rezultatele principale ale studiului sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele principale ale studiilor efectuate pentru boala Parkinson avansată

Studiu	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (încrucișat)	
Număr de pacienți				
N înrolați	471		110	
N în conversie	450		110	
N randomizați	393		91	
N care au finalizat	368		84	
Caracteristici ale pacienților randomizați				
Vârsta [ani (AS)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Durata BP [ani (AS)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Rezultate				
Grupurile studiului	Numient	L-dopa cu EI†	Numient	LCE
	n=201	n=192	n=87	n=87
Doza (mg), mediana (interval)	1330 (570; 5390)	800 (400; 2000)	1495 (735; 4900)	600 (400; 1600)
Procentul de timp tip „off”*				
Valoarea la intrarea în studiu, media	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Criteriu final de evaluare, media	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Diferența (Î 95 %)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Timp de tip „off” (ore)*				
Valoarea la intrarea în studiu, media	6,1	5,9	5,9	
Modificare la momentul criteriului final de evaluare	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Diferența (Î 95 %)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
Valoarea p	< 0,0001		< 0,0001	
Timp de tip „on” fără dischinezie supărătoare (ore)*				
Valoarea la intrarea în studiu, media	10,0	10,1	9,8	
Modificare la momentul criteriului final de evaluare	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Diferența (Î 95 %)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
Valoarea p	0,0002		< 0,0001	
Scor UPDRS_{II-III}				
Valoarea la intrarea în studiu, media	32,3	32,4	32,0	
Modificare la momentul criteriului final de evaluare	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Diferența (Î 95 %)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
Valoarea p	< 0,0001		0,0233	
Analize la pacienți cu răspuns la tratament				
Îmbunătățire cu ≥ 1 o oră a timpului de tip „off” (Î 95 %)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
Valoarea p	< 0,0001		0,0094	
Îmbunătățire majoră a CGI-C (Î 95 %)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
Valoarea p	< 0,0001		N/A	

Abrevieri: CGI-C: impresia clinică globală a schimbării față de intrarea în studiu; ÎI: interval de încredere; EI: eliberare imediată; LCE: levodopa/carbidopa/entacaponă; L-dopa†: levodopa/carbidopa; LS: cele mai mici pătrate; BP: Boala Parkinson; AS: abaterea standard; N/D: nedisponibil.

*În studiul ADVANCE-PD s-a utilizat un model al analizei de covarianță (ANCOVA) pentru Sfârșitul studiului, având ca efecte fixe tratamentul și centrele și drept covariată termenul de interacțiune pentru tratament în funcție de centru și intrarea în studiu. Datele din studiul ASCEND-PD au fost analizate utilizând o analiză standard pe bază de model mixt a varianței. Au fost incluse tratamentul, ordinea și perioada ca efecte fixe, iar factorii intra-subiect și inter-subiect au fost incluși ca efecte aleatorii. Nu a existat nicio dovadă a efectelor perioadei, ordinii/transferării în continuare în studiul ASCEND-PD (valori p pentru toți > 0,10).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Numient la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul bolii Parkinson idiopatice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

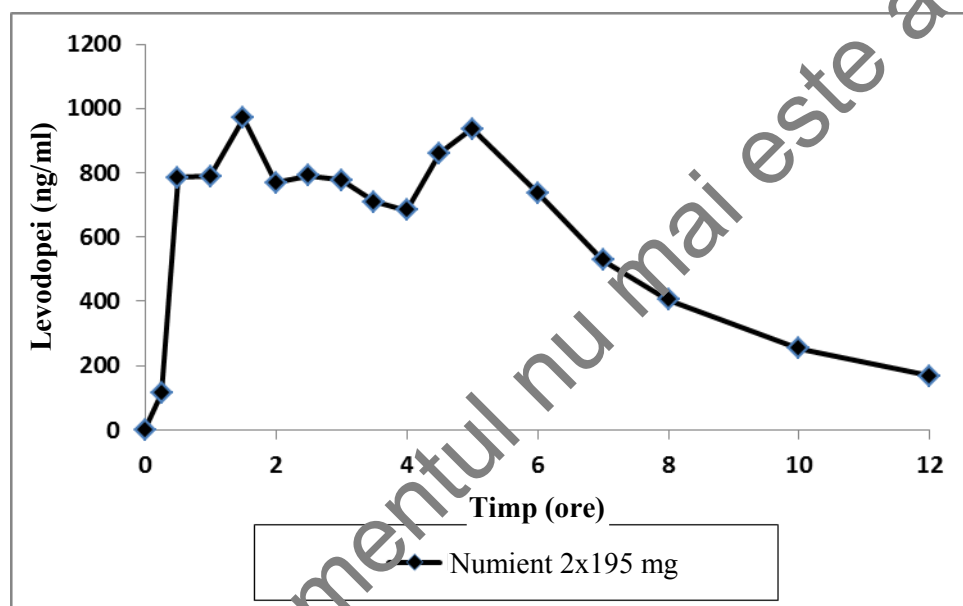
5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Levodopa

Farmacocinetica Numient a fost evaluată după doze unice administrate la subiecți sănătoși și după doze unice și multiple administrate la pacienți cu boala Parkinson. Farmacocinetica dozei unice la adulți sănătoși după administrarea orală de 2 capsule de Numient 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa este prezentată în Figura 1.

Figura 1: Profilurile concentrației medii în timp ale concentrațiilor plasmatice ale levodopa la 22 de adulți după administrarea unei doze orale unice de 2 capsule de Numient 195 mg levodopa/48,75 mg carbidopa



Biodisponibilitatea levodopa din Numient la pacienți a fost de aproximativ 70 % în raport cu levodopa/carbidopa cu eliberare imediată. În cazul dozelor comparabile, Numient rezultă într-o concentrație maximă a levodopa (C_{max}) care reprezintă 30 % din cea a levodopa/carbidopei cu eliberare imediată. După o valoare maximă inițială de aproximativ o oră, concentrațiile plasmatice sunt menținute timp de aproximativ 4 până la 5 ore înainte de a scădea. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 4,5 ore. La pacienții cu boală Parkinson, farmacocinetica dozei multiple a fost comparabilă cu farmacocinetica dozei unice, adică s-a înregistrat o acumulare minimă a levodopa din medicamentul pe bază de levodopa/carbidopa cu eliberare modificată.

După doze multiple administrate la pacienți, levodopa/carbidopa cu eliberare modificată a avut fluctuații reduse ale concentrațiilor plasmatice ale levodopa, cu un indice de fluctuație maxim-minim de 1,5 și o acumulare minimă de levodopa.

Carbidopa

După administrarea dozei orale de medicament pe bază de levodopa/carbidopa cu eliberare modificată, concentrația maximă a apărut la aproximativ 3,5 ore. Biodisponibilitatea carbidopei din acest

medicament în raport cu comprimatele de levodopa și carbidopa cu eliberare imediată a fost de aproximativ 50 %.

Efectul alimentelor

La adulții sănătoși, administrarea orală de medicament pe bază de levodopa/carbidopa cu eliberare modificată după o masă bogată în grăsimi și bogată în calorii a redus $C_{\max}$ a levodopa cu 21 %. Amploarea globală a absorbției levodopa (ASC_{inf}) a fost similară (creștere de 13 %) cu cea observată în starea de repaus alimentar. Administrarea împreună cu o masă bogată în grăsimi și bogată în calorii întârzie absorbția levodopa cu până la 2 ore.

După administrarea conținutului capsulei cu eliberare modificată, presărat peste o cantitate mică de aliment moale, cum ar fi sosul de mere, rata și amploarea absorbției levodopa a fost similară cu cea observată în starea de repaus alimentar.

Levodopa concurează cu anumiți aminoacizi pentru transport; prin urmare, mesele bogate în proteine pot afecta absorbția levodopa.

Distributie

Levodopa

Levodopa se leagă de proteinele plasmatiche numai într-o mică măsură (10-30 %). Levodopa trece bariera sânge-creier prin transportorii activi pentru aminoacizii neutri mari.

Carbidopa

Carbidopa se leagă de proteinele plasmatiche în măsură de aproximativ 36 %. Carbidopa nu trece bariera sânge-creier la doze relevante din punct de vedere clinic.

Metabolizare

Levodopa

Levodopa este în mod extins metabolizată în diverși metaboliți. Cele două căi metabolice majore sunt decarboxilarea prin dopa decarboxilază (DDC) și O-metilarea prin catecol-O-metiltransferază (COMT). Levodopa nemodificată reprezintă mai puțin de 10 % din excreția urinară totală. Timpul de înjumătățire pentru eliminare în faza terminală al levodopa, jumătatea activă a activității antiparkinsoniene, este de aproximativ 2 ore în prezența carbidopei.

Carbidopa

Carbidopa este metabolizată în doi metaboliți principali: acid α -metil-3-metoxi-4-hidroxifenilpropionic și acid α -metil-3, 4-dihidroxi-fenilpropionic. Acești doi metaboliți sunt eliminați în principal în urină, nemodificați sau sub formă de glucuronidă. Carbidopa nemodificată reprezintă 30 % din excreția urinară totală. Timpul de înjumătățire pentru eliminare în faza terminală al carbidopei este de aproximativ 2 ore.

Linearitatea dozei

Numient prezintă o farmacocinetică proporțională cu doza atât pentru carbidopa, cât și pentru levodopa, în întregul interval al concentrațiilor dozelor de levodopa de 95 mg până la 245 mg.

Insuficiență renală

Excreția renală a levodopa intacte reprezintă numai aproximativ 10 % din clearance. Astfel, funcția renală diminuată poate avea un efect redus asupra expunerii la levodopa. Levodopa/carbidopa cu eliberare modificată trebuie să se administreze cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu există studii privind farmacocinetica levodopa și carbidopei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2). Levodopa/carbidopa cu eliberare modificată trebuie să se administreze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Nu există studii privind farmacocinetica levodopa și carbidopei atunci când sunt administrate ca Numient la copii și adolescenți.

Vârstnici

În cadrul studiilor farmacocinetice efectuate la pacienți după o doză unică de Numient, expunerea sistemică la levodopa a crescut în general direct proporțional cu vârsta, valorile ASC fiind, în medie, cu aproximativ 15 % mai mari la vârstnici (≥ 65 ani) decât la subiecții mai tineri (< 65 ani).

Sex

Levodopa

După o doză unică de Numient la pacienții cu boală Parkinson, valorile plasmatice ale ASC și C_{max} pentru levodopa au fost mai mari la femei decât la bărbați (în medie, 30 % pentru ASC și 35 % pentru C_{max}). Aceste diferențe sunt explicate în principal de greutatea corporală mai scăzută a femeilor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitate după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Toxicologie reproductivă

Atât levodopa, cât și combinațiile de carbidopa și levodopa au cauzat malformații viscerale și scheletice la iepure.

Nu au fost observate efecte asupra organelor reproductive ale masculilor sau femelelor în cadrul studiilor de toxicitate după doze repetate efectuate la șoarece, șobolan sau maimuță cu levodopa ca monoterapie sau în asociere cu carbidopa. Cu toate acestea, s-a demonstrat că levodopa afectează ușor comportamentul de împerechere al șobolanilor masculi.

6. PROPIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Manitol
Acid tartaric
Etilceluloză
Hipromeloză
Amidon glicolat de sodiu
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă

Talc
Acid metacrilic – copolimeri de metil metacrilat (1:1)
Acid metacrilic – copolimeri de metil metacrilat (1:2)
Trietil citrat
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Lac indigo carmin (E132)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Gelatină

Cerneală

Cerneală albastră SB-6018
Shellac (E904)
Propilen glicol
Lac indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

90 zile după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon alb, opac, din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu capac înfiletat din polipropilenă. Desicantul este inclus în flacon.

Un flacon conține 25, 100 sau 240 capsule cu eliberare modificată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Numient 95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată

EU/1/15/1044/001 (25 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/002 (100 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/003 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată

EU/1/15/1044/004 (25 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/005 (100 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/006 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată

EU/1/15/1044/007 (25 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/008 (100 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/009 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată

EU/1/15/1044/010 (25 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/011 (100 capsule cu eliberare modificată)

EU/1/15/1044/012 (240 capsule cu eliberare modificată)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE/CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Numient 95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată
levodopa/carbidopa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține levodopa 95 mg și carbidopa 23,75 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare capsulă conține levodopa 145 mg și carbidopa 36,25 mg (sub formă de monohidrat)
Fiecare capsulă conține levodopa 195 mg și carbidopa 48,75 mg (sub formă de monohidrat)
Fiecare capsulă conține levodopa 245 mg și carbidopa 61,25 mg (sub formă de monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

25 capsule cu eliberare modificată
100 capsule cu eliberare modificată
240 capsule cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se înghiți întreagă, a nu se mesteca.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
După deschiderea flaconului, a se utiliza în decurs de 90 zile.
Deschis:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Numient 95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/001 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/002 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/003 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/004 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/005 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/006 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/007 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/008 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/009 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/010 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/011 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/012 (240 capsule cu eliberare modificată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON/PEID****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Numient 95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată
Numient 245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată
levodopa/carbidopa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 95 mg levodopa și carbidopa 23,75 mg (sub formă de monohidrat)
Fiecare capsulă conține 145 mg levodopa și carbidopa 36,25 mg (sub formă de monohidrat)
Fiecare capsulă conține 195 mg levodopa și carbidopa 48,75 mg (sub formă de monohidrat)
Fiecare capsulă conține 245 mg levodopa și carbidopa 61,25 mg (sub formă de monohidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

25 capsule cu eliberare modificată [capsule]
100 capsule cu eliberare modificată [capsule]
240 capsule cu eliberare modificată [capsule]

5. MODUL ȘI CALEA(LE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se înghiți întreagă, a nu se mesteca.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
După deschiderea flaconului, a se utiliza în decurs de 90 zile.

Deschis:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sigla Amneal Pharma

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Numient 95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/001 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/002 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/003 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/004 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/005 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/006 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/007 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/008 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/009 (240 capsule cu eliberare modificată)

Numient 245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată
EU/1/15/1044/010 (25 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/011 (100 capsule cu eliberare modificată)
EU/1/15/1044/012 (240 capsule cu eliberare modificată)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Numient 95 mg/23,75 mg capsule cu eliberare modificată

Numient 145 mg/36,25 mg capsule cu eliberare modificată

Numient 195 mg/48,75 mg capsule cu eliberare modificată

Numient 245 mg/61,25 mg capsule cu eliberare modificată
levodopa/carbidopa

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Numient și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Numient
3. Cum să luați Numient
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Numient
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Numient și pentru ce se utilizează

Numient conține două medicamente diferite numite levodopa și carbidopa într-o singură capsulă.

- levodopa se transformă într-o substanță numită „dopamină” în creierul dumneavoastră. Dopamina ajută la ameliorarea simptomelor bolii Parkinson de care suferiți.
- carbidopa aparține unui grup de medicamente numite „inhibitori ai decarboxilazei acidului amino aromatici”. Aceasta ajută levodopa să funcționeze mai eficient, încetinind viteza cu care levodopa este descompusă în corpul dumneavoastră.

Numient se utilizează pentru a ameliora simptomele bolii Parkinson la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Numient

Nu luați Numient:

- dacă sunteți alergic la levodopa sau carbidopa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți glaucom cu unghi îngust (o tulburare oculară);
- dacă aveți feocromocitom (o tumoră rară la nivelul glandelor suprarenale);
- dacă luați anumite medicamente pentru tratarea depresiei [inhibitori neselectivi ai monoaminooxidazei (MAO)]. Trebuie să întrerupeți aceste medicamente cu cel puțin două săptămâni înainte de a începe să luați Numient (vezi și „Numient împreună cu alte medicamente”)
- dacă ați avut vreodată sindrom neuroleptic malign (SNM – o reacție severă rară la medicamentele utilizate pentru a trata tulburările mintale severe);
- dacă ați avut vreodată rabdomioliză netraumatică (o tulburare musculară rară).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Numient, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți, ați avut vreodată sau dezvoltați:

- atacuri de adormire subită sau vă simțiți uneori foarte somnoros;
- orice formă de tulburare mintală severă, cum ar fi psihoza;
- sentimente de depresie, gânduri de sinucidere sau dacă observați modificări neobișnuite ale comportamentului dumneavoastră;
- tremur, agitație, confuzie, febră, puls rapid sau fluctuații ample ale tensiunii arteriale sau dacă observați că mușchii devin foarte rigizi sau au spasme violente. Dacă se întâmplă vreunul dintre aceste lucruri, **contactați imediat medicul**
- o tulburare oculară numită glaucom cu unghi larg cronic, deoarece doza dumneavoastră de medicament poate necesita să fie ajustată și poate fi necesară monitorizarea tensiunii dumneavoastră oculare;
- melanom sau o leziune suspectă pe piele;
- un atac de cord, probleme cu bătăile inimii, probleme de circulație sau de respirație;
- probleme cu rinichii sau ficatul;
- un ulcer la nivelul intestinelor (numit „ulcer duodenal” sau „ulcer peptic”);
- o boală endocrină (hormonală);
- astm bronșic;
- comportament(e) obsesiv(e);
- convulsii;
- tensiune arterială scăzută sau senzație de amețeală când vă ridicați din poziția întins
- mișcări corporale anormale noi sau intensificate (dischinezii);

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare dintre cele de mai sus vă se aplică, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Numient.

Dacă trebuie să fiți supus unei intervenții chirurgicale, spuneți medicului dumneavoastră că utilizați Numient.

Tulburări de control al impulsurilor

Spuneți medicului dacă observați, dumneavoastră sau familia/îngrijitorul dumneavoastră, că dezvoltați impulsuri sau poftă de a vă comporta în moduri neobișnuite pentru dumneavoastră sau dacă nu rezistați unui impuls, unei porniri sau unei tentații de a desfășura anumite activități ce v-ar putea dăuna dumneavoastră sau altor persoane. Aceste comportamente sunt numite tulburări de control al impulsurilor și pot include adicție de jocuri de noroc, mâncat sau cheltuit excesiv, dorință sexuală excesiv de intensă sau o creștere a gândurilor sau sentimentelor de natură sexuală. Este posibil să fie nevoie ca medicul dumneavoastră să vă revizuiască tratamentul.

Analize

Poate fi necesar să vă fie testată funcția inimii, ficatului, rinichilor și celulelor sanguine în timpul tratamentului pe termen-lung cu medicamente care conțin levodopa/carbidopa. Dacă trebuie să efectuați analize de sânge sau urină, spuneți medicului sau asistentei medicale că luați Numient. Este important să faceți acest lucru deoarece medicamentul poate afecta rezultatele unor analize.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Numient la pacienți cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Numient la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate.

Numient împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece unele medicamente pot afecta modul în care funcționează Numient.

Nu luați Numient dacă ați luat un medicament numit „inhibitor neselectiv al monoaminooxidazei (MAO)” pentru tratarea depresiei în ultimele 14 zile. Aceste medicamente includ isocarboxazid și fenelzină. Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră, nu luați Numient și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați următoarele medicamente:

- alte medicamente pentru boala Parkinson, cum ar fi anticolinergice (de exemplu, orfenadrină și trihexifenidil), inhibitori selectivi ai MAO-B (de exemplu, selegilină și rasagilină) și un inhibitor COMT (de exemplu entacaponă).
- sulfat feros (utilizat pentru a trata anemia cauzată de nivelurile scăzute de fer în sânge). Levodopa/carbidopa pot face mai dificil pentru organismul dumneavoastră să utilizeze ferul. Prin urmare, nu luați Numient și suplimente de fer sau suplimente de multivitaminice care conțin fer în același timp. După ce luați unul dintre acestea, așteptați cel puțin 2 până la 3 ore înainte de a lua celălalt medicament
- fenotiazine - cum ar fi clorpromazină, promazină și procloroperazină (utilizate pentru a trata bolile mintale).
- benzodiazepine, cum ar fi alprazolam, diazepam și lorazepam, utilizate pentru tratarea anxietății.
- antidepresive triciclice (ADT; utilizate pentru tratarea depresiei).
- papaverină (utilizată pentru ameliorarea fluxului sanguin în organism).
- tratament pentru tensiune arterială crescută (hipertensiune arterială).
- fenitoină, care este utilizată pentru tratarea crizelor epileptice (convulsii).
- isoniazid, care este utilizat pentru tratarea tuberculozei.
- Antagoniști ai dopaminei utilizați pentru a trata tulburările mintale, greața și vărsăturile.

Numient împreună cu alimente și băuturi

O masă bogată în grăsimi și calorii întârzie absorbția levodopa cu două ore. Dacă dieta dumneavoastră conține prea multe proteine (carne, ouă, lapte, brânză), este posibil ca Numient să nu funcționeze la fel de bine cum ar trebui. Evitați să luați capsulele când consumați o masă bogată în grăsimi sau proteine.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua Numient.

Numient trebuie nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide să vă prescrie Numient dacă beneficiile preconizate ale tratamentului depășesc riscurile posibile pentru copilul nenăscut.

Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Numient.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Numient poate cauza somnolență (moleșală excesivă) și episoade de adormire subită. Prin urmare, trebuie să vă abțineți de la a conduce vehicule sau de a vă implica în activități în care starea de alertă diminuată vă poate pune pe dumneavoastră înșivă sau pe alții în pericol de vătămare gravă sau deces (de exemplu, folosirea de utilaje), până la rezolvarea episoadelor recurente sau a somnolenței.

3. Cum să luați Numient

- Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte capsule de Numient să luați în fiecare zi.
- Dacă nu ați mai luat levodopa anterior, doza de început obișnuită de Numient este de o capsulă de 95 mg de trei ori pe zi, timp de trei zile. În funcție de cum răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră poate apoi să vă crească doza în ziua a patra.
- Dacă ați mai luat levodopa anterior, medicul dumneavoastră va stabili schema de dozare inițială adecvată pe baza dozei dumneavoastră de levodopa curente.
- Numient trebuie luat aproximativ o dată la 6 ore, de cel mult 5 ori pe zi.
- Luați acest medicament pe cale orală, cu un pahar cu apă. **Trebuie** să înghițiți capsulele întregi. **Nu** spargeți, nu zdrobiți și nu mestecați capsulele.
- Ca alternativă, dacă vă este dificil să înghițiți o capsulă, acest medicament poate fi administrat deschizând cu grijă capsula și presărând întregul conținut pe o cantitate mică (de exemplu 2 linguri) de aliment moale, cum ar fi sosul de mere, iaurtul sau budinca. Nu încălziți amestecul de medicament/aliment și nu presărați conținutul capsulei pe alimente fierbinți. Înghițiți amestecul de medicament/aliment complet și imediat, fără a mesteca, și nu-l păstrați pentru a fi utilizat ulterior.
- Luați capsulele la intervale regulate, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.
- Nu schimbați orele la care luați capsulele și nu luați alte medicamente pentru boala Parkinson fără a vă consulta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Nu trebuie să luați capsulele de Numient la intervale mai mici de 4 ore.
- Numient poate fi luat cu sau fără alimente. Evitați să luați capsulele împreună cu o masă bogată în grăsimi sau în proteine, întrucât acest lucru va întârzia momentul în care medicamentul începe să funcționeze.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care credeți că Numient este prea puternic sau prea slab ori dacă manifestați posibile reacții adverse.
- În funcție de cum răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră poate apoi să vă crească sau să vă scadă doza și să vă poată ajusta frecvența de administrare a dozei.

Dacă luați mai mult Numient decât trebuie

Dacă luați mai mult Numient decât trebuie (sau cineva a ingerat accidental Numient), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. În caz de supradozaj, este posibil să vă simțiți confuz sau agitat, iar ritmul cardiac poate fi mai lent sau mai rapid decât în mod normal.

Dacă uitați să luați o doză de Numient

Luați-o imediat ce vă amintiți, mai puțin dacă este în apropierea orei la care este programată următoarea doză. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați dozele rămase la ora corectă.

Dacă încetați să luați Numient

Nu încetați să luați și nu modificați doza de Numient fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Nu încetați să luați Numient brusc

Acest lucru poate cauza probleme musculare, febră și modificări mintale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă aveți oricare dintre următoarele simptome în timpul tratamentului cu Numient, **contactați imediat medicul:**

- sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor, care poate fi observată ca sânge în fecale sau fecale de culoare închisă.
- o reacție alergică, semnele acesteia putând include urticarie (erupție cutanată cu pustule), mâncărime, erupție cutanată, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului. Acest lucru poate cauza dificultăți de respirație sau înghițire.
- mușchii devin foarte rigizi sau se mișcă involuntar în mod violent, aveți tremor, agitație, confuzie, febră, puls rapid sau fluctuații mari ale tensiunii arteriale. Acestea pot fi simptome ale sindromului neuroleptic malign (SNM, o reacție severă rară la medicamentele utilizate pentru tratarea tulburărilor sistemului nervos central) sau rabdomioliză (o tulburare musculară severă rară).

Alte reacții adverse posibile:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Senzație de rău la stomac (greață)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Scădere în greutate
- Auzul sau văzul unor lucruri care nu sunt reale, depresie, anxietate, somnolență (moleșală excesivă), dificultăți în a adormi și/sau a rămâne adormit, vise anormale, confuzie, abilități reduse de memorie și gândire
- Mișcări de răsucire și repetitive sau postură anormală, cauzate de contracția involuntară a mușchilor (distonie), mișcări involuntare anormale (dischinezie), fenomen de tip „on/off” (durata de timp în care medicamentul funcționează și cea în care începe să nu mai funcționeze pentru controlul simptomelor dumneavoastră), agravarea bolii Parkinson, mers anormal, amețală, moleșală excesivă, senzații de înțepături sau furnicături la nivelul brațelor și/sau picioarelor, tremor, durere de cap
- Ritm cardiac neregulat
- Tensiune arterială crescută, tensiune arterială anormal de scăzută atunci când vă ridicați în picioare
- Dificultăți de respirație
- Durere abdominală, constipație, diaree, gură uscată, vărsături
- Bufeuri, transpirație excesivă, erupție cutanată
- Spasme musculare
- Căderi
- Umflarea brațelor și/sau picioarelor
- Durere în piept care nu este cauzată de o boală cardiacă

- Pierderea vigoriei, oboseală

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii)
- Scăderea poftei de mâncare, creștere în greutate
- Episod psihotic, agitație
- Tulburare de control al impulsurilor (vezi mai jos)
- Episoade de adormire subită, sindromul picioarelor neliniștite (senzații neplăcute la nivelul picioarelor cu impulsul de a le mișca), dificultăți în a deschide gura, convulsii
- Vedere dublă, pupile dilatate, vedere încețoșată
- Bătăi puternice ale inimii
- Leșin, cheaguri de sânge sau inflamația unui vas sanguin
- Sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor, ulcer peptic, dificultăți în a înghiți, indigestie, gust neobișnuit în gură, senzație de arsură la nivelul limbii, eliminare excesivă de gaze (flatulență)
- O reacție alergică, care poate include urticarie (erupție cutanată cu pustule), mâncărime, erupție cutanată, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți de respirație sau înghițire, mâncărime
- Incapacitate de urinare
- Senzație generală de boală (stare generală de rău)
- Niveluri crescute de glucoză, acid uric și/sau enzime hepatice în sânge
- Rezultate anormale la testele funcționale ale rinichilor și/sau prezența de sânge în urină

De asemenea, puteți manifesta următoarele reacții adverse:

- Incapacitatea de a rezista impulsului de a efectua o acțiune care poate fi dăunătoare; aici sunt incluse:
 - impuls puternic de a practica excesiv jocuri de noroc, în pofida consecințelor personale sau familiale grave.
 - interes sexual alterat sau sporit și comportament care trezește îngrijorări semnificative pentru dumneavoastră sau alte persoane, de exemplu, dorință sexuală crescută.
 - cumpărături sau cheltuieli excesive, incontrolabile.
 - mâncat excesiv (consumul unei cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp) sau mâncat compulsiv (consumul unei cantități mai mari de alimente decât în mod normal și mai mari decât este necesar pentru a vă satisface foamea).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste comportamente; acesta va discuta cu dumneavoastră despre modalitățile de gestionare sau reducere a simptomelor.

Au fost raportate și următoarele reacții adverse, dar probabilitatea de apariție a acestora nu este cunoscută:

- Număr scăzut de celule sanguine (globule albe, trombocite)
- Abuz de anumite medicamente utilizate pentru tratarea bolii Parkinson
- Tentativă de suicid, senzație de dezorientare, sentimente de natură sexuală crescute
- Mișcări oculare anormale severe prelungite, sindrom Horner (pleoapă căzută, pupilă micșorată și cantitate scăzută de transpirație pe o parte a feței), spasme ale pleoapei
- Tipar respirator anormal
- Salivare excesivă sau salivă închisă la culoare, scrâșnit din dinți, sughiț
- Căderea părului, erupție cutanată (inclusiv o erupție cutanată severă numită purpură Henoch-Schönlein), transpirație închisă la culoare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în

Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Numient

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra medicamentul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și de umiditate.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. După deschiderea flaconului, utilizați-l în decurs de 90 zile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacia cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Numient

- Substanțele active din Numient sunt levodopa și carbidopa
 - Fiecare capsulă cu eliberare modificată de 95 mg/23,75 mg conține levodopa 95 mg și carbidopa 23,75 mg (sub formă de monohidrat)
 - Fiecare capsulă cu eliberare modificată de 145 mg/36,25 mg conține levodopa 145 mg și carbidopa 36,25 mg (sub formă de monohidrat)
 - Fiecare capsulă cu eliberare modificată de 195 mg/48,75 mg conține levodopa 195 mg și carbidopa 48,75 mg (sub formă de monohidrat)
 - Fiecare capsulă cu eliberare modificată de 245 mg/61,25 mg conține levodopa 245 mg și carbidopa 61,25 mg (sub formă de monohidrat)
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, manitol, acid tartaric, etilceluloză, hipromeloză, amidon glicolat de sodiu, laurilsulfat de sodiu, povidonă, talc, acid metacrilic – copolimeri de metil metacrilat (1:1), acid metacrilic – copolimeri de metil metacrilat (1:2), trietil citrat, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu
- Componentele din învelișul capsulei sunt lac indigo carmin (E132), oxid galben de fier (E172), dioxid de titan (E171) și gelatină
- Componentele din cerneală sunt cerneală albastră SB-6018, shellac (E904), propilen glicol și lac indigo carmin (E132)

Cum arată Numient și conținutul ambalajului

Numient este o capsulă cu eliberare modificată.

95 mg/23,75 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp alb și cap albastru, cu dimensiunea de 18 × 6 mm, inscripționate cu „IPX066” și „95”, cu cerneală albastră.

145 mg/36,25 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp albastru deschis și cap albastru, cu dimensiunea de 19 × 7 mm, inscripționate cu „IPX066” și „145”, cu cerneală albastră.

195 mg/48,75 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp galben și cap albastru, cu dimensiunea de 24 × 8 mm, inscripționate cu „IPX066” și „195”, cu cerneală albastră.

245 mg/61,25 mg capsulă cu eliberare modificată

Corp albastru și cap albastru, cu dimensiunea de 23 × 9 mm, inscripționate cu „IPX066” și „245”, cu cerneală albastră.

Capsulele de Numient sunt furnizate în flacoane de plastic cu desicant și capac de plastic, fiind disponibile flacoane cu 25, 100 sau 240 de capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.