

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Numient 95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Každá kapsula obsahuje 95 mg levodopy a 23,75 mg karbidopy (ako monohydrát).

145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Každá kapsula obsahuje 145 mg levodopy a 36,25 mg karbidopy (ako monohydrát).

195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Každá kapsula obsahuje 195 mg levodopy a 48,75 mg karbidopy (ako monohydrát).

245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Každá kapsula obsahuje 245 mg levodopy a 61,25 mg karbidopy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

95 mg/23,75 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Biela základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 18 × 6 mm s označením „IPX066“ a „95“ modrým atramentom.

145 mg/36,25 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Svetlomodrá základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 19 × 7 mm s označením „IPX066“ a „145“ modrým atramentom.

195 mg/48,75 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Žltá základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 24 × 8 mm s označením „IPX066“ a „195“ modrým atramentom.

245 mg/61,25 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Modrá základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 23 × 9 mm s označením „IPX066“ a „245“ modrým atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba u dospelých pacientov s Parkinsonovou chorobou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Numient sa odporúča podávať perorálne, približne každých 6 hodín. Podávanie dávok tohto lieku viac ako 5-krát denne sa neodporúča.

Každá sila kapsuly sa môže užívať samostatne alebo v kombinácii s inými silami kapsúl podľa požiadaviek. Užívanie tohto lieku spolu s inými liekmi obsahujúcimi levodopu sa neskúmalo.

Odporúčania dávkovania sa majú dodržiavať pri začatí liečby a upraviť podľa klinickej odpovede.

Počiatočná dávka a titrácia u pacientov, ktorí v minulosti neužívali levodopu

Počiatočná dávka je jedna kapsula obsahujúca 95 mg levodopy a 23,75 mg karbidopy trikrát denne (TID) počas prvých troch dní; od 4. dňa liečby sa môže zvýšiť na dávku jednej kapsuly s uvoľňovaním obsahujúcej 145 mg levodopy a 36,25 mg karbidopy trikrát denne.

Ďalšie zvýšenia sa musia individuálne posúdiť podľa klinickej odpovede. Denná dávka sa musí stanoviť dôkladnou titráciou. Pacienti si majú udržiavať najnižšiu dávku potrebnú na dosiahnutie symptomatickej kontroly a minimalizovanie nežiaducich reakcií, ako sú dyskinéza a nevoľnosť.

Existujú obmedzené skúsenosti s celkovou dennou dávkou viac ako 1 170 mg levodopy podávanou pacientom v minulosti neliečených levodopou.

Pacienti prechádzajúci z iných liekov obsahujúcich levodopu/inhibitor dopadekarboxylázy (DDC) (karbidopa alebo benserazid), lieky s okamžitým uvoľňovaním na Numient

Kvôli farmakokinetickým vlastnostiam lieku Numient, dávky a frekvencia dávkovania lieku Numient nie sú priamo zameniteľné s liekmi obsahujúcimi levodopu/karbidopu s okamžitým uvoľňovaním (pozri časť 5.2).

Ak pacienti na začiatku prechádzajú z levodopy/liekov inhibítora DDC s okamžitým uvoľňovaním na Numient, pre počiatkové dávkovanie sa odporúčajú pokyny týkajúce sa konverzie dávkovania uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1: Pokyny týkajúce sa počiatkovej konverzie z levodopy s okamžitým uvoľňovaním (IR)/liekov inhibítora DDC na Numient u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Celková denná dávka levodopy u levodopy s okamžitým uvoľňovaním/inhibítora DDC (mg)	Počiatočná celková denná dávka lieku Numient (levodopa v mg)	Navrhovaná počiatočná dávka Numientu
400 až 549	855	3 tvrdé kapsuly 95 mg/23,75 mg TID
550 až 749	1 140	4 tvrdé kapsuly 95 mg/23,75 mg TID
750 až 949	1 305	3 tvrdé kapsuly 145 mg/36,25 mg TID
950 až 1 249	1 755	3 tvrdé kapsuly 195 mg/48,75 mg TID
≥ 1 250	2 340	4 tvrdé kapsuly 195 mg/48,75 mg TID alebo
	2 205	3 tvrdé kapsuly × 245 mg/61,25 mg TID

Ak pacienti na začiatku prechádzajú z levodopy s okamžitým uvoľňovaním/ inhibítora DDC plus inhibítorov katechol-O-metyltransferázy (COMT) (ako je entakapón) na Numient, pre počiatočné dávkovanie sa odporúčajú pokyny týkajúce sa konverzie dávkovania uvedené v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Pokyny týkajúce sa počiatočnej konverzie z levodopy s okamžitým uvoľňovaním/inhibítora DDC a inhibítorov katechol-O-metyltransferázy (COMT) (ako je entakapón) na Numient u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Celková denná dávka levodopy (mg) u levodopy/inhibítora DDC/entakapónu	Počiatočná celková denná dávka lieku Numient (levodopa v mg)	Navrhovaná počiatočná denná dávka Numientu
400 až 549	1 140	4 tvrdé kapsuly 95 mg/23,75 mg TID
550 až 749	1 470	2 tvrdé kapsuly 245 mg/61,25 mg TID
750 až 949	1 755	3 tvrdé kapsuly 195 mg/48,75 mg TID
950 až 1 249	2 205	3 tvrdé kapsuly 245 mg/61,25 mg TID
≥ 1 250	2 940	4 tvrdé kapsuly 245 mg/61,25 mg TID

Keď pacienti prechádzajú z liekov obsahujúcich levodopu/lieky s inhibítorom DDC na Numient, dávka sa má upraviť tak, aby sa udržiavala dostatočná symptomatická kontrola. Frekvencia dávkovania sa môže zmeniť z trikrát denne na maximálne päťkrát denne, ak nie je pozorovaná dostatočná symptomatická kontrola. Zo skúšaní u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou existujú obmedzené údaje o užívaní dávok vyšších ako 2 450 mg levodopy a 612,5 mg karbidopy podávaných ako Numient.

Konečná celková denná dávka levodopy z lieku Numient je približne dvakrát vyššia ako konečná celková denná dávka levodopy z tablet s okamžitým uvoľňovaním, zatiaľ čo konečná celková denná dávka levodopy z lieku Numient je asi trikrát vyššia ako konečná celková denná dávka levodopy z kombinácie levodopy/inhibítora DDC/entakapónu.

Keď pacienti prechádzajú konkrétnymi inými liekmi obsahujúcimi levodopu/inhibitor DDC s riadeným uvoľňovaním na Numient.

Pre pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení inými liekmi obsahujúcimi levodopu/inhibitor DDC s riadeným uvoľňovaním, sú k dispozícii obmedzené údaje týkajúce sa konverzie na Numient. Je možné, že počiatočnú celkovú dennú dávku Numientu popísanú vo vyššie uvedenej tabuľke č. 1 bude potrebné znížiť približne o 30 % u pacientov prechádzajúcich konkrétnymi z liekov obsahujúcich levodopu/inhibitor DDC s riadeným uvoľňovaním na Numient.

Udržiavanie

Vzhľadom na to, že Parkinsonova choroba je progresívna, odporúčajú sa periodické klinické hodnotenia. Liečba sa musí individuálne stanoviť a upraviť u každého pacienta v závislosti od požadovanej odpovede na liečbu.

Pridanie ďalších liekov na liečbu Parkinsonovej choroby

Levodopa s riadeným uvoľňovaním/karbidopa sa môže používať spolu s inými liekmi na liečbu Parkinsonovej choroby. Môže byť však potrebná úprava dávky (pozri časť 4.5).

Prerušenie liečby

Ojedinelé prípady komplexu príznakov pripomínajúcich neuroleptický malígny syndróm (NMS) súviseli so znížením dávok a vysadením liekov obsahujúcich levodopu/karbidopu. Pacienti by mali byť starostlivo pozorovaní pre prípad, že sa vyžaduje náhle zníženie alebo prerušenie podávania kapsuly lieku s riadeným uvoľňovaním levodopy/karbidopy, a to najmä v prípade, že pacient užíva antipsychotiká (pozri časť 4.4).

Ak sa vyžaduje celková anestézia, môže sa pokračovať v užívaní kapsuly lieku s riadeným uvoľňovaním levodopy/karbidopy, pokiaľ má pacient povolené užívať perorálne podávané lieky. Ak sa liečba dočasne preruší, má byť podávaná obvyklá dávka, akonáhle bude pacient schopný užívať perorálne užívaný liek.

Poškodenie funkcie obličiek

Vplyv funkcie obličiek na klírens levodopy/karbidopy je obmedzený (pozri časť 5.2). Numient nebol skúmaný u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Odporúča sa obozretnosť pri podávaní tohto lieku pacientom so závažným ochorením obličiek (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientov nie sú potrebné žiadne úpravy lieku obsahujúceho levodopu/karbidopu s riadeným uvoľňovaním.

Poškodenie funkcie pečene

Numient nebol skúmaný u pacientov s poškodením funkcie pečene. Odporúča sa obozretnosť pri podávaní tohto lieku pacientom so závažným ochorením pečene (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Numient u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Numient sa má zapíť pohárom vody a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Jedlá s vysokým obsahom tukov alebo kalórií oneskoria absorpciu levodopy o dve hodiny. Okrem toho, jedlá s vysokým obsahom bielkovín môžu zhoršiť klinickú odpoveď znížením vstrebávania levodopy (pozri časť 4.5). Preto sa Numient nemá užívať v rovnakom čase ako jedlá s vysokým obsahom bielkovín. Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním sa má prehltnúť celá, nesmie sa žuť ani drviť, aby sa zachovalo riadené uvoľňovanie lieku obsahujúceho levodopu/karbidopu. Prípadne sa môže tento liek pacientom, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním kapsuly, podávať opatrným otvorením kapsuly a nasypaním celého obsahu na malé množstvo (napr. 2 polievkové lyžice) jemného jedla, ako je jablkové pyré, jogurt, alebo pudíng. Zmes lieku/jedla sa má prehltnúť úplne a okamžite bez žuvania a nesmie sa uchovávať pre ďalšie užívanie. Nemôže sa vylúčiť, že zohrievanie môže zmeniť vlastnosti lieku. Preto by sa liek nemal zohrievať alebo pridávať do horúceho jedla.

Výrobky obsahujúce síran železnatý sa nesmú podávať spolu s levodopou/karbidopou a čo s najdlhším časovým odstupom medzi podaniami (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Glaukóm s uzavretým uhlom.

- Feochromocytóm.
- Súbežné podávanie s neselektívnymi inhibítormi monoaminoxidázy (MAO). Tieto inhibítory sa musia vysadiť aspoň dva týždne pred začatím liečby (pozri časť 4.5).
- Neuroleptický malígny syndróm (NMS) a/alebo netraumatická rabdomyolýza v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na CNS a duševné poruchy

Ospalosť a epizódy náhleho upadnutia do spánku

Levodopa súvisí s ospalosťou a epizódami náhleho upadnutia do spánku (pozri časť 4.7). Náhle upadnutie do spánku počas denných aktivít, v niektorých prípadoch bez uvedomovania si, alebo bez varovných signálov, bolo hlásené veľmi zriedkavo. Pacienti o tom musia byť informovaní a poučení, aby venovali zvýšenú pozornosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov počas liečby (pozri časť 4.7). Pacienti, u ktorých sa vyskytla ospalosť a/alebo epizóda náhleho upadnutia do spánku, sa musia zdržiavať vedenia vozidla alebo obsluhy strojov. Okrem toho sa môže zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Boli hlásené ojedinelé prípady komplexu príznakov pripomínajúcich NMS súvisiace so zníženiami dávok a s vysadením liekov obsahujúcich levodopu/karbidopu. NMS je život ohrozujúci syndróm charakterizovaný horúčkou alebo hypertermiou, a môže súvisieť s rabdomyolózou. Boli hlásené neurologické nálezy vrátane svalovej stuhnutosti, mimovoľných pohybov, zmeneného vedomia, zmien duševného stavu; ďalšie poruchy, ako je autonómna dysfunkcia, tachykardia, tachypnoe, potenie, hypertenzia alebo hypotenzia; laboratórne nálezy, ako sa zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy, leukocytóza, myoglobínúria a zvýšená hladina myoglobínu v sére. Preto musia byť pacienti dôkladne pozorovaní pri náhlom znížení dávky levodopy/karbidopy alebo pri vysadení liečby, a to najmä v prípade, že pacient užíva antipsychotiká (pozri časť 4.2).

Duševné poruchy

U pacientov sa môžu počas liečby levodopou alebo po nasadení alebo zvýšení dávky levodopy vyskytnúť nové alebo zhoršujúce sa duševné stavy a zmeny v správaní, ktoré môžu byť závažné, vrátane psychotického a samovražedného správania. Toto abnormálne myslenie a správanie sa môže skladať z jednej alebo viacerých variácií prejavov vrátane úzkosti, depresie, paranoidnej ideácie, bludov, halucinácií, zmätenosti, psychotického správania, dezorientácie, agresívneho správania, nepokoja a delíria.

Pacienti so závažnou psychotickou poruchou alebo s anamnézou psychotickej poruchy musia byť obozretne liečení levodopou/karbidopou vzhľadom na riziko exacerbácie psychózy. Okrem toho niektoré lieky používané na liečbu psychózy môžu exacerbovať príznaky Parkinsonovej choroby a môžu znížiť účinnosť levodopy/karbidopy. Súčasné podávanie antipsychotík sa musí starostlivo sledovať z hľadiska zhoršenia motorických príznakov Parkinsonovej choroby, najmä ak sa podávajú antagonisti D2-receptorov (pozri časť 4.5).

Impulzívne poruchy

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli vzniku impulzívnych porúch. Pacientov a ich ošetrojúcich je potrebné upozorniť, že pri liečbe dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe s obsahom levodopy sa môžu v správaní vyskytnúť príznaky impulzívnych porúch, ktoré zahŕňajú patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualitu, kompulzívne mňanie a nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa a syndróm dopamínovej dysregulácie. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, odporúča sa prehodnotenie liečby.

Dyskinéza

Lieky obsahujúce levodopu spôsobujú dyskinézu, ktorá si môže vyžadovať úpravu liečby. Karbidopa umožňuje to, že sa do mozgu dostane viac levodopy a vyprodukuje sa viac dopamínu, čo zvyšuje riziko vzniku niektorých nežiaducich reakcií v CNS vrátane dyskinézy. Pacientov sa odporúča sledovať vzhľadom na nástup alebo vývoj dyskinézy a podľa tohto upraviť dávky levodopy/karbidopy.

Ortostatická hypotenzia

Levodopa/karbidopa môže spôsobiť ortostatickú hypotenziu. Levodopa/karbidopa sa musí obozretne používať pri súčasnom užívaní liekov, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu, napr. antihypertenzíva.

Glaukóm

Pacienti s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom môžu byť opatrne liečení levodopou/karbidopou za predpokladu, že vnútroočný tlak je dobre regulovaný a zmeny vnútroočného tlaku počas liečby sú u pacienta dôkladne sledované.

Melanóm

Epidemiologické štúdie preukázali, že u pacientov s Parkinsonovou chorobou existuje vyššie riziko (2- až približne 6-krát vyššie) vzniku melanómu ako u bežnej populácie. Nie je jasné, či toto zvýšené riziko bolo pozorované v dôsledku Parkinsonovej choroby alebo iných faktorov, ako sú lieky používané na liečbu Parkinsonovej choroby.

Z vyššie uvedených dôvodov sa pacientom a predpisujúcim lekárom odporúča pri používaní levodopy/karbidopy často a pravidelne monitorovať melanómy, a to zvlášť u pacientov s podozrivými, nediagnostikovanými kožnými léziami alebo melanómom v anamnéze. Odporúčajú sa pravidelné kožné vyšetrenia vykonávané riadne kvalifikovanou osobou (napr. dermatológ).

Laboratórne vyšetrenia

Počas dlhodobého užívania levodopy/karbidopy boli pozorované znížené hladiny hemoglobínu a hematokritu. Počas predĺženej liečby sa odporúča pravidelné hodnotenie pečienkových, hematopoetických, kardiovaskulárnych a obličkových vyšetrení.

Lieky obsahujúce levodopu/karbidopu vykazujú falošne pozitívne výsledky testov u ketolátok, ak sa na stanovenie akejkoľvek ketonúrie používa testovací prúžok. Táto reakcia sa nezmení zahriatím vzorky moču na bod varu. Použitie metód na báze glukózooxidázy môže vykázať falošné negatívne výsledky testov na glykozúriu.

Osobitné skupiny populácie

Liečba levodopou/karbidopou sa musí podávať opatrne pacientom s ischemickou chorobou srdca, ťažkou kardiovaskulárnou alebo pľúcnou chorobou, bronchiálnou astmou, chorobou obličiek, pečene alebo endokrinných žliaz, peptickým vredom (v dôsledku možného krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu) alebo kŕčmi v anamnéze.

Zvýšená pozornosť sa musí venovať pri podávaní levodopy/karbidopy pacientom s anamnézou infarktu myokardu, ktorí majú pretrvávajúce átrialne, nodálne alebo ventrikulárne arytmie. U týchto pacientov sa má funkcia srdca obzvlášť pozorne sledovať v období počiatočných úprav dávky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory monoaminoxidázy

Podávanie neselektívnych inhibítorov monoaminoxidázy sa musí prerušiť najmenej 2 týždne pred začatím liečby kapsulami levodopy/karbidopy s riadeným uvoľňovaním (pozri časť 4.3). Numient sa môže užívať súčasne s odporúčanou dávkou inhibítora MAO, ktorý je selektívny pre inhibítor MAO typu B, ako je selegilín a rasagilín. Medzi inhibítormi MAO typu B a levodopou dochádza k známej liekovej interakcii, ktorá posilňuje účinky levodopy. Kombinácia môže súvisieť so závažnou ortostatickou hypotenziou.

Dávkou levodopy môže byť potrebné znížiť pri pridaní inhibítora MAO selektívneho pre typ B. U pacientov udržiavajte najnižšiu dávku potrebnú na dosiahnutie symptomatickej kontroly a minimalizovanie nežiaducich reakcií.

Antagonisty receptora dopamínu D2, benzodiazepíny a izoniazid

Antagonisty receptora dopamínu D2 (napr. fenotiazíny, butyrofenóny, risperidón), benzodiazepíny a izoniazid môžu znížiť liečebné účinky levodopy. Pacienti užívajúci tieto lieky spolu s levodopou/karbidopou musia byť dôkladne sledovaní z hľadiska straty odpovede na liečbu.

Tricyklické antidepresíva

Zriedkavo boli hlásené nežiaduce reakcie, vrátane hypertenzie a dyskinézy vyplývajúce zo súčasného užívania tricyklických antidepresív a levodopy/karbidopy.

Antihypertenzíva

Vyskytla sa symptomatická posturálna hypotenzia pri pridaní kombinácie levodopy a inhibítora dekarboxylázy k liečbe pacientov, ktorí už užívajú určité antihypertenzíva. Môže sa vyžadovať úprava dávky antihypertenzíva (antihypertenzív) počas titračnej fázy liečby týmto liekom obsahujúcim levodopu/karbidopu s riadeným uvoľňovaním.

Anticholinergiká

Anticholinergiká môžu účinkovať synergicky s levodopou s cieľom zlepšiť tras. Súčasné použitie však môže spôsobiť zhoršenie najmä voľných motorických porúch. Anticholinergiká môžu zhoršiť účinok levodopy v dôsledku oneskorenej absorpcie. Môže sa vyžadovať úprava dávkovania levodopy.

Fenytóin a papaverín

Vyskytli sa zriedkavé hlásenia, že priaznivé účinky levodopy pri Parkinsonovej chorobe sú zvrátené fenytoínom a papaverínom. Pacienti užívajúci tieto lieky spolu s levodopou/karbidopou musia byť dôkladne sledovaní z hľadiska straty odpovede na liečbu.

Inhibítory COMT

Nebol skúmaný účinok súčasného podávania tejto kapsuly levodopy/karbidopy s riadeným uvoľňovaním a inhibítorov COMT, ako je entakapón. Preukázalo sa, že pridaním entakapónu k levodope/karbidope sa zvyšuje biologická dostupnosť levodopy o 30 %. Dávka kapsuly lieku levodopy/karbidopy s riadeným uvoľňovaním sa pri súčasnom podávaní spolu s inhibítormi COMT možno bude musieť znížiť.

Železité soli

Levodopa/karbidopa a železité soli alebo multivitamíny obsahujúce železité soli sa musia podávať s opatnosťou. Železité soli môžu s levodopou a karbidopou tvoriť cheláty. Výrobky obsahujúce selen

železnatý a levodopu/ karbidopu sa nesmú podávať spolu a čo s najdlhším časovým odstupom medzi podaniami (pozri časť 4.2).

Interakcie s alkoholom

In vivo, súčasné podávanie lieku Numient spolu s alkoholom s objemovým percentom (v/v) až 40 % nevedlo k vytesneniu dávky levodopy alebo karbidopy.

Interakcie s jedlom

U zdravých dospelých jedincov perorálne podanie lieku Numient po jedle s vysokým obsahom tukov a kalórií znížilo hodnotu C_{max} levodopy o 21 %, zatiaľ čo celkový rozsah absorpcie levodopy (AUC_{inf}) bol podobný (13 % nárast) v porovnaní s hodnotou nalačno (pozri časť 5.2). Podávanie s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií oneskorilo absorpciu levodopy o najviac 2 hodiny (pozri časť 4.2).

Po podaní obsahu tvrdej kapsuly s riadeným uvoľňovaním vysypaného na malé množstvo (napr. 2 polievkové lyžice) jemného jedla, ako je jablkové pyré, jogurt alebo puding, bola rýchlosť a rozsah absorpcie levodopy podobná v porovnaní s hodnotou nalačno.

Levodopa bojuje s určitými aminokyselinami o transport, preto jedlá s vysokým obsahom bielkovín môžu zhoršiť vstrebávanie levodopy.

Účinok levodopy a karbidopy na metabolizmus iných liekov

Inhibičné ani indukčné účinky levodopy a karbidopy neboli skúmané.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii, alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití levodopy/karbidopy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Numient sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ prínos pre matku nepreváži možné riziká pre plod.

Laktácia

Karbidopa sa vylučuje do materského mlieka u potkanov, nie je však známe, či sa karbidopa alebo jej metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. V štúdiu u jednej dojčiacej matky s Parkinsonovou chorobou bolo hlásené vylučovanie levodopy do materského mlieka. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch levodopy/karbidopy alebo ich metabolitov u novorodencov/dojčiat. Laktácia má byť počas liečby Numient ukončená.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch levodopy alebo karbidopy na plodnosť u ľudí. Účinky levodopy na plodnosť boli hodnotené v štúdiách na myšiach (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levodopa má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré nežiaduce účinky, ako je ospalosť a závraty, ktoré boli hlásené u tejto kapsuly lieku obsahujúceho levodopu/karbidopu s riadeným uvoľňovaním, môžu ovplyvniť u niektorých pacientov schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Pacienti liečení touto kapsulou lieku s levodopou/karbidopou s riadeným uvoľňovaním, u ktorých sa prejaví ospalosť a/alebo epizóda náhleho upadnutia do spánku, musia byť poučení o tom, že nemajú viesť vozidlo ani vykonávať aktivity, pri ktorých by ich znížená bdelosť mohla ich samotných alebo iné osoby vystaviť nebezpečenstvu závažnej ujmy na zdraví alebo smrti (napr. obsluha strojov), pokiaľ tieto opakujúce sa epizódy a ospalosť nevymiznú (pozri aj časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu lieku

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri lieku Numient boli nevoľnosť vyskytujúca sa približne u 12 % zo všetkých pacientov; závrat, bolesť hlavy a dyskinéza vyskytujúce sa približne u 8 % zo všetkých pacientov a nespavosť vyskytujúca sa približne u 6 % zo všetkých pacientov. V klinických skúšaníach s liekom Numient boli hlásené závažné udalosti gastrointestinálneho krvácania (menej časté) a alergického edému (menej časté). Komplex príznakov pripomínajúcich neuroleptický malígny syndróm a rabdomyolýzu sa môžu vyskytnúť pri liekoch obsahujúcich levodopu/karbidopu, aj keď sa v klinických štúdiách s liekom Numient nezistili žiadne prípady.

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) a frekvencie (tabuľka č. 3). Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých kategórií frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 3 Nežiaduce reakcie

	Nežiaduce reakcie pozorované v klinickom vývoji lieku Numient			
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme ^{a)}
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Melanóm (pozri časť 4.4)	
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia	Agranulocytóza, trombocytopénia, leukopénia
Poruchy metabolizmu a výživy		Úbytok hmotnosti	Zníženie chuti do jedla, nárast hmotnosti	
Psychické poruchy		Kognitívna porucha, stavy zmätenosti, halucinácia, depresia (pozri časť 4.5), úzkosť, abnormálne sny, nespavosť	Psychotická epizóda, impulzívna porucha (pozri časť 4.4), anorexia	Samovražedný pokus (pozri časť 4.4), dezorientácia, syndróm dopamínovej dysregulácie, eufória, zvýšené libido
Poruchy nervového systému		Dystónia, fenomén prechádzania („on a off“), dyskinéza, somnolencia, porucha chôdze, závraty, zhoršenie Parkinsonovej choroby, parestézia, bolesť hlavy, tras	Kŕče, náhle upadnutie do spánku (pozri časť 4.4), trizmus, syndróm nepokojných nôh	Neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.3 a 4.4), ataxia
Poruchy oka			Rozmazané videnie, dvojité videnie, mydriáza,	Okulogyrické krízy, aktivácia latentného Hornerovho syndrómu, blefarospazmus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Poruchy srdcového rytmu ^{b)} (pozri časť 4.4)	Palpitácie	
Poruchy ciev		Ortostatická hypotenzia (pozri časť 4.4 a 4.9), hypertenzia (pozri časť 4.5)	Synkopa, tromboflebitída	
Poruchy dýchacej		Dyspnoe		Abnormálne

	Nežiaduce reakcie pozorované v klinickom vývoji lieku Numient			
Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme ^{a)}
sústavy, hrudníka a mediastína				dýchanie, chrípene
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, zvracanie	Gastrointestinálne krvácanie, vredová choroba (pozri časť 4.4), dysfágia, dyspepsia, dyzgeúzia, glosodýnia, plynatosť	Tmavé sliny, bruxizmus, čkanie, sialorea
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Návaly tepla, hyperhidróza, vyrážka (pozri časť 4.3)	Alergický edém, svrbenie (pozri časť 4.3)	Henochova-Schönleinova purpura, žihľavka (pozri časť 4.3), vypadávanie vlasov, exantém, tmavý pot
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové kŕče		
Poruchy obličiek a močových ciest			Retencia moču	Tmavý moč, inkontinencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				Priapizmus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pád, periférny edém, nesrdcová bolesť na hrudníku, asténia, únava	Nevôľnosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Zvýšené hladiny, AST, ALT, LDH, bilirubínu, cukru v krvi, kreatinínu, kyseliny močovej, znížené hladiny hemoglobínu a hematokritu, krv v moči	Zvýšené hladiny dusíka močoviny, alkalínfosfatázy, pozitívne Coombsove testy, leukocyty a baktéria v moči

a) Nežiaduce reakcie nepozorované v klinickom vývoji lieku Numient, ale hlásené pri iných liekoch obsahujúcich levodopu/karbidopu.

b) Kombinovaný výraz, ktorý zahŕňa fibriláciu predsiení, flutter predsiení, atrioventrikulárny blok, blokádu ramienka, syndróm chorého sínusu, bradykardiu a tachykardiu

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Náhle upadnutie do spánku

Numient súvisí so somnolenciou a veľmi zriedkavo súvisí s nadmernou dennou somnolenciou a s epizódami náhleho upadnutia do spánku.

Impulzívne poruchy

U pacientov liečených dopamínovými agonistami a/alebo inými dopamínergickými liečbami obsahujúcimi levodopu sa môže vyskytnúť patologické hranie hazardných hier, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne míňanie a nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa (pozri časť 4.4).

Laboratórne hodnoty

Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady falošne diagnostikovaného feochromocytómu u pacientov liečených levodopou/karbidopou. Pri interpretácii hladín katecholamínov a ich metabolitov v plazme a v moči u pacientov liečených levodopou alebo levodopou/karbidopou je potrebná opatrnosť.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Akútne príznaky predávkovania levodopou/inhibítorom DDC možno očakávať pri dopamínergickej stimulácii. Dávky niekoľkých gramov môžu mať za následok poruchy CNS so zvýšenou pravdepodobnosťou kardiovaskulárnej poruchy (napr. hypotenzia, sínusová tachykardia) a závažnejšie psychiatrické ťažkosti pri vyšších dávkach. Predávkovanie levodopou môže viesť k systémovým komplikáciám, sekundárne popri dopamínergnej stimulácii.

Liečba

Liečba akútneho predávkovania prípravkami obsahujúcimi levodopu/DDC je rovnaká ako liečba akútneho predávkovania levodopou. Pyridoxín nie je pri zvrátení účinkov tohto kombinovaného lieku účinný. Musí sa zaviesť elektrokardiografické monitorovanie a pacient sa musí dôkladne sledovať z hľadiska vzniku arytmií. V prípade potreby podajte vhodnú antiarytmickú liečbu. Ďalšia liečba sa má riadiť podľa klinickej indikácie alebo podľa odporúčaní národného toxikologickej informačného centra, ak je relevantné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, dopamínergické liečivá, ATC kód: N04BA02

Mechanizmus účinku

Levodopa je prekursorom dopamínu a podáva sa ako náhradná dopamínová liečba pri Parkinsonovej chorobe.

Karbidopa je periférny inhibítor dekarboxylázy aromatických aminokyselín. Zabraňuje metabolizmu levodopy na dopamín v periférnom obeh, čo zaisťuje, že sa do mozgu dostane vyšší podiel dávky, kde dopamín uplatňuje svoje liečebné účinky. Nižšia dávka levodopy sa môže použiť pri súčasnom podaní spolu s karbidopou, čím sa zníži výskyt a závažnosť periférnych vedľajších účinkov.

Farmakodynamické účinky

Pri perorálnom podaní levodopy dochádza k jej rýchlemu dekarboxylovaniu na dopamín v extracerebrálnych tkanivách tak, aby sa len malá časť podanej dávky dopravila bez zmeny do centrálného nervového systému. Z toho dôvodu sa na dosiahnutie adekvátneho liečebného účinku vyžadujú veľké dávky levodopy, ktoré môžu byť často sprevádzané nevoľnosťou a ďalšími nežiaducimi reakciami, z ktorých niektoré sa pripisujú tvorbe dopamínu v extracerebrálnych tkanivách.

Karbidopa inhibuje dekarboxyláciu periférnej levodopy. Neprestupuje hematoencefalickou bariérou a neovplyvňuje metabolizmus levodopy v centrálnom nervovom systéme. Keďže jej aktivita inhibujúca dekarboxyláciu je obmedzená na extracerebrálne tkanivá, podávanie karbidopy s levodopou umožňuje dopravenie väčšieho množstva levodopy do mozgu. Pridanie karbidopy k levodope znižuje periférne účinky (nevoľnosť, zvracanie) v dôsledku dekarboxylácie levodopy. Karbidopa však neznižuje nežiaduce reakcie v dôsledku centrálnych účinkov levodopy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s Parkinsonovou chorobou, ktorí v minulosti neužívali levodopu

APEX-PD

Účinnosť Numientu u pacientov s ranným štádiom Parkinsonovej choroby bola stanovená v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom 30-týždňovom klinickom skúšaní v paralelných skupinách s pevnou dávkou vykonávanom u 381 pacientov s priemerným trvaním ochorenia 1 rok a s obmedzenou alebo žiadnou predchádzajúcou expozíciou na levodopu a dopamínové agonisty. Pacienti pokračovali v užívaní stabilného súčasne podávaného antiparkinsonika. Pacienti spĺňajúci podmienky boli randomizovaní (1: 1) pre užívanie placeba alebo jednej z troch pevných dávok levodopy/karbidopy o veľkosti 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg alebo 390 mg/97,5 mg trikrát denne. Pacientom bolo zakázané užívanie doplnkovej levodopy alebo inhibítorov katechol-O-metyl-transferázy (COMT). Pacienti užívajúcí liek obsahujúci levodopu/karbidopu s riadeným uvoľňovaním začali liečbu dávkou 95 mg levodopy/23,75 mg karbidopy trikrát denne (TID). Dávka bola zvýšená počínajúc 4. dňom a najvyššia cieľová dávka (390 mg levodopy/97,5 mg karbidopy TID) bola dosiahnutá v 22. dni.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena oproti východiskovému stavu v skóre dosiahnutom v II. časti (činnosti každodenného života) Jednotnej škály hodnotiacej Parkinsonovu chorobu (UDPRS) plus v skóre motoriky dosiahnutom v III. časti v 30. týždni alebo pri predčasnom ukončení. Každá z týchto troch liečob levodopou/karbidopou s riadeným uvoľňovaním štatisticky významne prevýšila placebo v primárnom meradle (tabuľka č. 4).

Tabuľka 4: Priemerná zmena oproti východiskovému stavu v skóre dosiahnutom v II. a III. časti UDPRS v 30. týždni (alebo pri predčasnom ukončení) u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktorí v minulosti neužívali levodopu (APEX-PD)

Priemerné skóre v UDPRS (II. a III. časť) ^{a)}			
Liečba	Východiskový stav ^{b)}	30. týždeň (alebo pri predčasnom ukončení)	Zmena oproti východiskovému stavu v 30. týždni (alebo pri predčasnom ukončení) ^{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) Pri UDPRS vyššie skóre znamená väčšiu závažnosť postihnutia.

b) Všetky hodnoty sú založené na 361 pacientoch z populácie s úmyslom liečiť sa, ktorí mali platné hodnoty na konci skúšania.

c) Záporné čísla znamenajú zlepšenie v porovnaní s východiskovou hodnotou.

d) Trikrát denne

e) P-hodnota je nižšia ako 0,05 v porovnaní s placebom.

Pacienti s pokročilým štádiom Parkinsonovej choroby

Účinnosť a bezpečnosť lieku Numient u pacientov s pokročilým štádiom Parkinsonovej choroby bola hodnotená v 2 dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných skúšaniach: paralelné skúšanie ADVANCE-PD (skúšanie IPX066-B09-02, 22 týždňov) a skrížené skúšanie ASCEND-PD (skúšanie IPX066-B-09-06 časť 1. 11 týždňov).

V oboch skúšaniach bolo primárnym koncovým ukazovateľom percento „neaktívneho“ času počas bdenia. Hlavným sekundárnym koncovým ukazovateľom bol „neaktívny“ čas, „aktívny“ čas bez obťažujúcej dyskinézy a skóre UDPRS časti II + III. V skúšaní ADVANCE-PD bola tiež hodnotená zmena v klinickom celkovom dojme.

ADVANCE-PD

Skúšanie ADVANCE-PD bolo 22-týždňové skúšanie pozostávajúce z 3-týždňovej úpravy dávky liečby levodopou/karbidopou pred skúšaním pred 6-týždňovým prechodom na Numient. Potom boli pacienti randomizovaní do dvojito zaslepeného 13-týždňového liečebného obdobia buď levodopou s optimalizovaným okamžitým uvoľňovaním /karbidopou alebo liekom Numient. Celkovo bolo do skúšania zaradených 471 pacientov, ktorí boli udržiavaní v stabilnom dávkovacom režime o veľkosti najmenej 400 mg levodopy denne pred vstupom do skúšania. Dávkovanie súbežných antiparkinsoník sa udržiavalo stabilne. Pacientom bolo počas skúšania zakázané užívanie doplnkovej levodopy/karbidopy alebo inhibítorov katechol-O-metyl-transferázy (COMT). Celkom bolo randomizovaných 393 pacientov (priemerný vek 63,2 rokov, 65 % mužov).

ASCEND-PD

Skúšanie ASCEND-PD bolo randomizované, dvojito zaslepené skrížené skúšanie s 2 liečbami a 2 obdobiami, do ktorého bolo zaradených 110 pacientov na stabilnom dávkovacom režime levodopy/karbidopy/entakapónu (LCE) obsahujúcom najmenej 400 mg levodopy denne. Minimálna frekvencia dávok bola štyrikrát denne po dobu najmenej 4 týždňov pri vstupe do skúšania. Súčasne podávané antiparkinsoniká boli počas skúšania udržiavané v stabilnej dávke. Liečba NCE bola konvertovaná na Numient počas 6-týždňového obdobia. Po tejto konverzii dávky 91 pacientov (priemerný vek: 64,1 rokov, 75 % mužov) užívalo Numient, po ktorom nasledoval LCE pred skúšaním alebo opačne. Všetky údaje účinnosti sú založené na 84 pacientoch, ktorí ukončili skúšanie, s výnimkou údajov pacienta v denníku, ktoré sú založené na 83 pacientoch. Každé dvojito zaslepené obdobie trvalo 2 týždne. Medzi týmito obdobiami užívali všetci pacienti nezaslepený Numient počas 1 týždňa.

Najčastejšie hlásenými súbežnými liekmi na Parkinsonovu chorobu u randomizovaných pacientov boli agonisty dopamínu (64 %) a inhibítory MAO (37 %).

Výsledky

Hlavné výsledky skúšania sú zhrnuté v tabuľke č. 5.

Tabuľka č.5: Hlavné výsledky skúšania pokročilého štádia Parkinsonovej choroby

Skúšanie	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (krížové)	
Počet pacientov				
Zaradených	471		110	
V konverzii	450		110	
Randomizovaných	393		91	
Ukončených	368		84	
Vlastnosti randomizovaných pacientov				
Vek [roky (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Trvanie PD [roky (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Výsledky				
Ramená skúšania	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	N = 201	N = 192	N = 84	
Dávka (mg), stred (rozsah)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 435 (835; 4 900)	600 (400; 1 600)
Percento „neaktívneho času“*				
Východiskový, priemerný	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Koncový ukazovateľ, priemerný	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Rozdiel (95 % CI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
„Neaktívny“ čas (hodiny)*				
Východiskový, priemerný	6,1	5,9	5,9	
Zmena ukazovateľa	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Rozdiel (95 % CI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
„Aktívny“ čas bez obťažujúcej dyskinézy (hrs)*				
Východiskový, priemerný	10,0	10,1	9,8	
Zmena ukazovateľa	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Rozdiel (95 % CI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-hodnota	0,0002		< 0,0001	
Skóre UPDRS_{II-III}				
Východiskový, priemerný	32,3	32,4	32,0	
Zmena ukazovateľa	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Rozdiel (95 % CI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-hodnota	< 0,0001		0,0233	
Analýzy pacientov s odpoveďou				
≥ 1 hodiny zlepšenia v „neaktívnom“ čase (95 % CI)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
p-hodnota	< 0,0001		0,0094	
CGI-C vysoké zlepšenie (95 % CI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-hodnota	< 0,0001		N/A	

Skratky: CGI-C: zmena od východiskového stavu v klinickom celkovom dojme, CI: interval spoľahlivosti, IR: s okamžitým uvoľnením, LCE: levodopa/karbidopa/entakapón, L-dopa†: levodopa/karbidopa, LS: najmenšie štvorce, PD: Parkinsonova choroba, SD: štandardná odchýlka, N/A: neuplatňuje sa.

*V skúšaní ADVANCE-PD bol na konci skúšania použitý model analýzy kovariancie (ANCOVA), pričom liečba a pracoviská boli hlavné účinky a interakcia liečby podľa pracoviska a východiskovej hodnoty boli kovarianciá.

Údaje zo skúšania ASCEND-PD boli analyzované pomocou štandardného zmiešaného modelu analýzy variancií. Liečba, sekvencia a obdobie boli zahrnuté ako pevné účinky, intra a inter individuálne faktory boli zaradené ako náhodné účinky. V skúšaní ASCEND-PD neboli dokázané účinky obdobia, sekvencie/„carry-over“ (p-hodnoty, všetky > 0,10).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Numient vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu idiopatickej Parkinsonovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

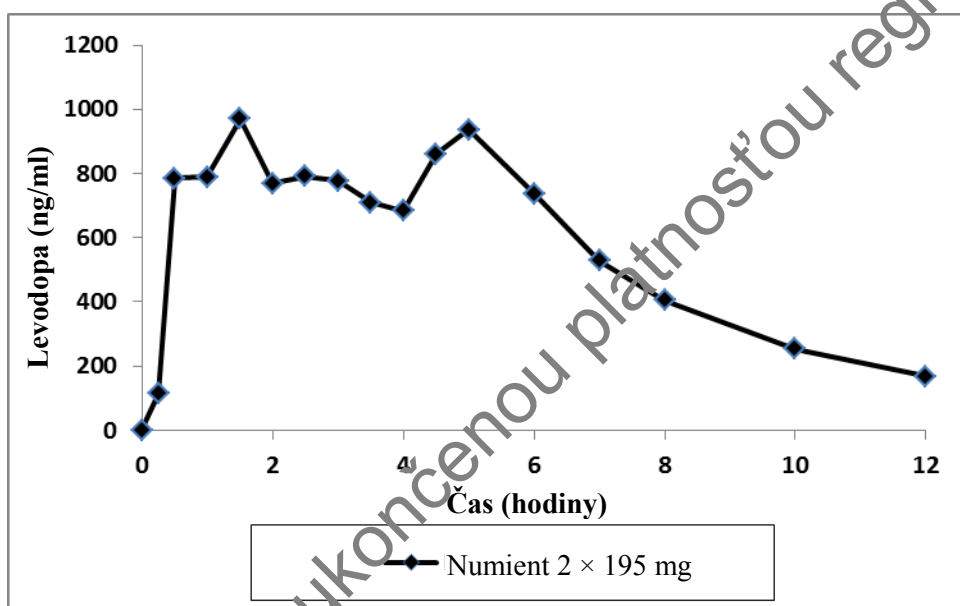
5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Levodopa

Farmakokinetika lieku Numient bola hodnotená po podaní jednej dávky zdravým účastníkom a po podaní jednej dávky a viacerých dávok pacientom s Parkinsonovou chorobou. Farmakokinetika jednej dávky u zdravých dospelých účastníkov po perorálnom podaní 2 kapsúl lieku Numient so 195 mg levodopy/48,75 mg karbidopy je uvedená v grafe č. 1.

Graf č. 1: Profily priemernej koncentrácie a času plazmatickej koncentrácie levodopy u 22 dospelých účastníkov po podaní jednej perorálnej dávky 2 kapsúl lieku Numient so 195 mg levodopy/48,75 mg karbidopy



Biologická dostupnosť levodopy z lieku Numient u pacientov bola približne 70 % vo vzťahu k levodope/karbidope s okamžitým uvoľňovaním. Pri porovnateľných dávkach vykazoval Numient maximálnu koncentráciu levodopy (C_{max}), ktorá predstavuje 30 % koncentrácie u levodopy/karbidopy s okamžitým uvoľňovaním. Po počiatočnom vrchole asi po jednej hodine sa koncentrácie v plazme udržiavajú po dobu asi 4 až 5 hodín, a potom klesajú. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne za 4,5 hodiny. U pacientov s Parkinsonovou chorobou bola farmakokinetika viacerých dávok porovnateľná s farmakokinetikou jednej dávky, t. j. došlo k minimálnej akumulácii levodopy z lieku obsahujúceho levodopu/karbidopu s riadeným uvoľňovaním.

Po opakovanom podaní dávok pacientom levodopa/karbidopa s riadeným uvoľňovaním vykazovala znížené fluktuácie v plazmatických koncentráciách levodopy s indexom fluktuácie od maxima po minimum 1,5 pri minimálnej akumulácii levodopy.

Karbidopa

Po perorálnom podaní dávky lieku obsahujúceho levodopu/karbidopu s riadeným uvoľňovaním došlo k maximálnej koncentrácii približne po 3,5 hodín. Biologická dostupnosť karbidopy z tohto lieku bola približne 50 % vo vzťahu k tabletám levodopy a karbidopy s okamžitým uvoľňovaním.

Vplyv jedla:

U zdravých dospelých jedincov perorálne podanie lieku obsahujúceho levodopu/karbidopu s riadeným uvoľňovaním po jedle s vysokým objemom tukov a kalórií znížilo hodnotu C_{max} levodopy o 21 %. Rozsah absorpcie levodopy (AUC_{inf}) bol podobný (13 % nárast) v porovnaní s hodnotou nalačno. Podávanie s jedlom s vysokým objemom tukov a kalórií oneskorí absorpciu levodopy až o 2 hodiny.

Po podaní obsahu tvrdej kapsuly s riadeným uvoľňovaním vysypaného na malé množstvo jemného jedla, ako je jablkové pyré, bola rýchlosť a rozsah absorpcie levodopy podobná v porovnaní s hodnotou nalačno.

Levodopa bojuje s určitými aminokyselinami o transport, preto jedlá s vysokým obsahom bielkovín môžu zhoršiť vstrebávanie levodopy.

Distribúcia

Levodopa

Levodopa je viazaná na plazmatické proteíny iba v malom rozsahu (10 – 30 %). Levodopa prechádza cez hematoencefalickú bariéru pomocou aktívnych transportérov pre veľké neutrálne aminokyseliny.

Karbidopa

Väzba na proteíny plazmy je u karbidopy približne 36 %. Karbidopa neprechádza cez hematoencefalickú bariéru pri klinicky relevantných dávkach.

Biotransformácia

Levodopa

Levodopa sa výrazne metabolizuje na rôzne metabolity. Dve hlavné metabolické cesty sú dekarboxylácie prostredníctvom dopadekarboxylázy (DDC) a O-metylácie prostredníctvom katechol-O-metyltransferázy (COMT). Nezmenená levodopa predstavuje menej ako 10 % z celkového vylúčeného množstva močom. Počas terminálnej eliminačnej fázy u levodopy, aktívny podiel aktivity antiparkinsonika, je približne 2 hodiny v prítomnosti karbidopy.

Karbidopa

Karbidopa sa metabolizuje na dva hlavné metabolity: kyselina α -metyl-3-metoxi-4-hydroxyfenylpropiónová a kyselina α -metyl-3, 4-dihydroxy-fenyl-propiónová. Tieto dva metabolity sa primárne vylučujú močom nezmenené alebo ako glukuronid. Nezmenená karbidopa predstavuje menej ako 30 % z celkového vylúčeného množstva močom. Počas terminálnej eliminačnej fázy karbidopy je približne 2 hodiny.

Linearita dávok

Numient preukazuje farmakokinetiku úmernej dávky u karbidopy aj levodopy pri sile dávky levodopy v rozmedzí 95 mg až 245 mg.

Poškodenie funkcie obličiek

Renálne vylučovanie neporušenej levodopy predstavuje približne iba 10 % z klírensu. Preto poškodenie funkcie obličiek môže mať potenciálne malý vplyv na expozíciu levodopy. Levodopa/karbidopa s riadeným uvoľňovaním sa má používať s obozretnosťou u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika levodopy/karbidopy u pacientov s poškodením funkcie pečene nebola preskúmaná (pozri časť 4.2). Levodopa/karbidopa s riadeným uvoľňovaním sa má používať s obozretnosťou u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika levodopy a karbidopy podávanej ako Numient u detí nebola preskúmaná.

Starší pacienti

Vo farmakokinetických skúšaní vykonaných u pacientov po jednej dávke lieku Numient sa systémová expozícia levodopy celkovo zvýšila s rastúcim vekom, pričom hodnoty AUC boli v priemere približne o 15 % vyššie u starších osôb (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími účastníkmi (< 65 rokov).

Pohlavie

Levodopa

Po podaní jednej dávky lieku Numient u pacientov s Parkinsonovou chorobou bola plazmatická hodnota AUC a $C_{\max}$ levodopy vyššia u žien než u mužov (v priemere 37 % pri hodnote AUC a 35 % pri hodnote $C_{\max}$). Tieto rozdiely sa primárne vysvetľujú nižšou telesnou hmotnosťou u žien.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Levodopa aj kombinácia karbidopy a levodopy spôsobili viscerálne a skeletálne malformácie u králikov.

Neboli pozorované žiadne účinky na samčie alebo samičie reprodukčné orgány v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávky u myši, potkanov a opíc s levodopou samotnou alebo v kombinácii s karbidopou. Preukázalo sa však, že levodopa mierne ovplyvňuje párenie u samcov potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

celulóza, mikrokryštalická
manitol
kyselina vínna
etylcelulóza
hypromelóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
nátriumlaurylsulfát
povidón
mastenec
kyselina metakrylová – metylmetakrylátové kopolyméry (1:1)
kyselina metakrylová – metylmetakrylátové kopolyméry (1:2)
trietylitrát
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát

Obal kapsuly

indigokarmín (E132), pigment
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Atrament

modrý atrament SB-6018
šelak (E904)
propylénglykol
indigokarmín (E132), pigment

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

90 dní po prvom otvorení lieku.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadná biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom. Vysušovadlo sa nachádza vo fľaši.

Jedna fľaša obsahujúca 25, 100 alebo 240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Numient 95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

EU/1/15/1044/001 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/002 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/003 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

EU/1/15/1044/004 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/005 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/006 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

EU/1/15/1044/007 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/008 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/009 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

EU/1/15/1044/010 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/011 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/012 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. november 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE SARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Central Pharma Contract Packing Limited
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire
MK41 0XZ
Spojené kráľovstvo

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**KRABICA/KARTÓN****1. NÁZOV LIEKU**

Numient 95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
levodopa/karbidopa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 95 mg levodopy a 23,75 mg karbidopy (ako monohydrát).
Každá kapsula obsahuje 145 mg levodopy a 36,25 mg karbidopy (ako monohydrát).
Každá kapsula obsahuje 195 mg levodopy a 48,75 mg karbidopy (ako monohydrát).
Každá kapsula obsahuje 245 mg levodopy a 61,25 mg karbidopy (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním
100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním
240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltajte celé, nerozhryzujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení fľaše, spotrebujte do 90 dní.
Otvorené:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Numient 95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/001 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/002 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/003 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/004 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/005 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/006 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/007 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/008 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/009 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/010 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/011 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/012 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**FEAŠA/HDPE****1. NÁZOV LIEKU**

Numient 95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
Numient 245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
levodopa/karbidopa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 95 mg levodopy a 23,75 mg karbidopy (ako monohydrát).
Každá kapsula obsahuje 145 mg levodopy a 36,25 mg karbidopy (ako monohydrát).
Každá kapsula obsahuje 195 mg levodopy a 48,75 mg karbidopy (ako monohydrát).
Každá kapsula obsahuje 245 mg levodopy a 61,25 mg karbidopy (ako monohydrát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním
100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním
240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltajte celé, nerozhryzujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po otvorení fľaše, spotrebujte do 90 dní.
Otvorené:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Logo Amneal Pharma

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Numient 95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/001 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/002 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/003 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/004 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/005 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/006 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/007 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/008 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/009 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

Numient 245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
EU/1/15/1044/010 (25 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/011 (100 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)
EU/1/15/1044/012 (240 tvrdých kapsúl s riadeným uvoľňovaním)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Numient 95 mg/23,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Numient 145 mg/36,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Numient 195 mg/48,75 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

Numient 245 mg/61,25 mg tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním
levodopa/karbidopa

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Numient a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Numient
3. Ako užívať Numient
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Numient
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Numient a na čo sa používa

Numient obsahuje dva rôzne lieky nazývané levodopa a karbidopa v jednej tvrdej kapsule.

- Levodopa sa v mozgu mení na látku nazývanú „dopamín“. Dopamín pomáha zmierniť príznaky Parkinsonovej choroby.
- Karbidopa patrí do skupiny liekov nazývaných „inhibítory dekarboxylázy aromatických aminokyselín“. Pomáha levodope lepšie účinkovať spomalením rýchlosti, akou sa levodopa v organizme rozkladá.

Numient sa používa na zmiernenie príznakov Parkinsonovej choroby u dospelých.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Numient

Neužívajte Numient:

- ak ste alergický na levodopu alebo karbidopu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte glaukóm so zatvoreným uhlom (očná porucha),
- ak máte feochromocytóm (zriedkavý nádor nadobličky),
- ak užívate určité lieky na liečbu depresie [neselektívne inhibítory monoaminoxidázy (MAO)]. Musíte prestať užívať tieto lieky najmenej dva týždne predtým, ako začnete užívať Numient (pozri takisto časť „Iné lieky a Numient“),
- ak ste niekedy prekonali neuroleptický malígny syndróm (NMS – zriedkavá závažná reakcia na lieky používané na liečbu ťažkých duševných ochorení),
- ak ste niekedy prekonali netraumatickú rabdomyolýzu (zriedkavé ochorenie svalov).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Numient, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak máte alebo ste niekedy mali:

- náhle upadnutie do spánku, alebo ak sa niekedy cítite veľmi ospalý,
- akúkoľvek formu ťažkej duševnej poruchy, ako je psychóza,
- pocity depresie, samovražedné myšlienky, alebo ste spozorovali neobyčajné zmeny vo svojom správaní,
- tras, podráždenie, zmätenosť, horúčka, rýchly pulz, alebo výrazné výkyvy v krvnom tlaku, alebo ste spozorovali, že sú vaše svaly veľmi stuhnuté, alebo sa prudko šklbnú. **Ihneď kontaktujte svojho lekára** v týchto prípadoch.
- ochorenie oka nazývané chronický glaukóm s otvoreným uhlom, pretože možno bude potrebné upraviť vašu dávku a sledovať u vás očný tlak,
- melanóm alebo podozrivé kožné lézie v minulosti,
- infarkt srdca, ťažkosti s tlkotom srdca, s krvným obehom alebo dýchaním,
- ťažkosti s obličkami alebo pečeňou,
- vred v črevách (tzv „dvanástnikový“ alebo „peptidický vred“),
- endokrinné (hormonálne) ochorenie,
- bronchiálnu astmu,
- obsesívne (nutkavé) správanie (správania),
- kŕče,
- nízky krvný tlak alebo závraty pri vstávaní,
- nové alebo zvýšené abnormálne pohyby tela (dyskinéza).

Ak si nie ste istý, či sa niektoré z vyššie opísaného vzťahuje na vás, pred užitím lieku Numient sa poraďte s vaším lekárom alebo lekárnikom.

Ak máte podstúpiť chirurgický zákrok, povedzte vášmu lekárovi, že užívate Numient.

Poruchy impulzívneho správania

Informujte svojho lekára, ak vy alebo niekto z vašej rodiny/opatrovateľ spozorujete nutkanie alebo chuť správať sa spôsobom, ktorý je pre vás nezvyčajný, alebo ak nedokážete odolať impulzom, nutkaniu alebo pokušeniu vykonávať určité činnosti, ktoré by mohli škodiť vám alebo iným. Tieto typy správania sa nazývajú impulzívne poruchy a patria k nim návykové hranie hazardných hier, nadmerné jedenie alebo míňanie peňazí, nezvyčajne vysoká sexuálna túžba alebo zvýšená miera sexuálnych myšlienok alebo pocitov. Lekár možno bude musieť skontrolovať vašu liečbu.

Testy

Možno budete musieť podstúpiť testy zamerané na srdce, pečeň, obličky a funkciu krviniek počas dlhodobej liečby liekmi obsahujúcimi levodopu/karbidopu. Ak vám musia vyšetriť/testovať krv alebo moč, povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, že užívate Numient. Je to preto, že tento liek môže ovplyvniť výsledky niektorých vyšetrení.

Deti a dospievajúci

Užívanie lieku Numient sa neodporúča u pacientov mladších ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Numient u pacientov vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Iné lieky a Numient

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z dôvodu, že iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Numient účinkuje.

Neužívajte Numient, ak ste za uplynulých 14 dní užili liek na liečbu depresie nazývaný „neselektívny inhibítor monoaminoxidázy“ (MAO). K týmto liekom patria izokarboxazid a fenelzín. Ak sa vás to týka, neužívajte Numient a poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Obzvlášť informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- Iné lieky na liečbu Parkinsonovej choroby, ako sú „anticholinergiká“ (napr. orfenadrín a trihexyfenidil, selektívne inhibítory MAO-B (napr. selegilín a rasagilín) a „inhibítor COMT“ (napr. entakapón).
- Síran železnatý (používa sa na liečbu anémie spôsobenej nízkou hladinou železa v krvi). Levodopa/karbidopa môžu sťažiť využitie železa. Preto neužívajte Numient a doplnky obsahujúce železo ani multivitamínové doplnky obsahujúce železo v rovnakom čase. Po užití jedného z nich počkajte aspoň 2 až 3 hodiny, kým užijete ďalší.
- Fenotiazíny – ako je chlórpromazín, promazín a prochloroperazín (používajú sa na liečbu duševných ochorení).
- Benzodiazepíny, ako je alprazolam, diazepam a lorazepam, ktoré sa používajú na liečbu úzkosti.
- Tricyklické antidepresíva (TCA; používajú sa na liečbu depresie).
- Papaverín (používa sa na zlepšenie prietoku krvi v tele).
- Liečba vysokého krvného tlaku (hypertenzia).
- Fenytoín, ktorý sa používa na liečbu záchvatov (kŕčov).
- Isoniazid, ktorý sa používa na liečbu tuberkulózy.
- Antagonisty dopamínu používané na liečbu duševných porúch, nevoľnosti a vracania.

Numient a jedlo a nápoje

Jedlá s vysokým obsahom tukov a kalórií oneskoria absorpciu levodopy o dve hodiny. Ak vaša strava obsahuje príliš veľa bielkovín (mäso, vajcia, mlieko, syry), Numient nemusí účinkovať tak, ako by mal. Vyhnite sa užívaniu kapsúl spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov alebo bielkovín.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Numient.

Numient sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Váš lekár sa však môže rozhodnúť, že vám predpíše Numient, ak očakávaný prínos liečby pre matku preváži možné riziko pre nenarodené dieťa.

Ženy nemajú počas liečby liekom Numient dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Numient môže spôsobiť somnolenciu (nadmerná ospalosť) a epizódy náhleho upadnutia do spánku. Preto nesmiete viesť vozidlo ani vykonávať aktivity, pri ktorých by znížená bdelosť mohla vás alebo iné osoby vystaviť nebezpečenstvu závažnej ujmy na zdraví alebo smrti (napr. obsluha strojov), pokiaľ tieto opakujúce sa epizódy a somnolencia nevymiznú.

3. Ako užívať Numient

- Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.
- Váš lekár vám povie presne, koľko kapsúl lieku Numient máte užiť každý deň.
- Ak ste nikdy v minulosti neužívali levodopu, zvyčajná počiatočná dávka lieku Numient je jedna 95 mg kapsula trikrát denne po dobu troch dní. V závislosti od vašej odpovede na liečbu vám lekár potom môže zvýšiť dávku na štvrtý deň.

- Ak ste už v minulosti užívali levodopu, váš lekár určí vhodný počiatočný dávkovací režim na základe vašej aktuálnej dávky levodopy.
- Numient sa má užívať približne každých 6 hodín a nie častejšie ako 5-krát denne.
- Tento liek užívajte ústami a zapite pohárom vody. **Kapsuly musíte prehltnúť celé. Nelámete, nedrvíte, ani nerozhryzujete** kapsuly.
- Prípadne, ak máte ťažkosti s prehĺtaním kapsuly, tento liek možno podávať opatrným otvorením kapsuly a nasypaním celého obsahu na malé množstvo (napr. 2 polievkové lyžice) jemného jedla, ako je jablkové pyré, jogurt, alebo puding. Zmes lieku a jedla nezohrievajte a obsah kapsuly nenasypte na horúce jedlo. Zmes lieku a jedla prehltnite úplne a okamžite bez žuvania a neuchovávajú pre ďalšie užívanie.
- Kapsuly užívajte v pravidelných časových intervaloch podľa pokynov vášho lekára.
- Nemeňte čas, kedy budete užívať kapsuly alebo akékoľvek iné lieky na liečbu Parkinsonovej choroby bez súhlasu lekára. Kapsuly Numient sa nemajú užívať v kratšom časovom odstupe medzi jednotlivými dávkami ako 4 hodiny.
- Numient je možné užívať s jedlom aj bez jedla. Vyhnite sa užívaniu kapsúl s jedlom s vysokým obsahom tuku alebo bielkovín, pretože to predĺži čas, kedy začne liek účinkovať.
- Poradte sa s vašim lekárom alebo lekárnikom, ak si myslíte, že účinok lieku Numient je príliš silný alebo príliš slabý, alebo ak sa u vás vyskytnú prípadné nežiaduce účinky.
- V závislosti od vašej odpovede na liečbu vám lekár potom môže zvýšiť alebo znížiť dávku a upraviť frekvenciu užívania lieku.

Ak užijete viac lieku Numient, ako máte

Ak užijete viac lieku Numient, ako máte, (alebo v prípade užitia lieku Numient omylom), okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. V prípade predávkovania sa môžete cítiť zmätený alebo nepokojný, a vaša srdcová frekvencia môže byť pomalšia alebo rýchlejšia než zvyčajne.

Ak zabudnete užiť dávku lieku Numient

Ak ešte sa nepriblížil čas vašej ďalšej dávky, užite ju hneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Zvyšné dávky užite v správnom čase.

Ak prestanete užívať Numient

Neprestávajte užívať Numient, ani nemeňte jeho dávku bez súhlasu lekára, aj keď sa cítite lepšie.

Neprestávajte užívať Numient náhle

Môže spôsobiť problémy so svalmi, horúčku a duševné zmeny.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa počas liečby liekom Numient **u vás prejaví niektorý alebo viacero z týchto príznakov:**

- krvácanie do žalúdka alebo čriev, ktoré možno pozorovať ako krv v stolici alebo tmavú stolicu,
- alergická reakcia, k prejavom ktorej môžu patriť žihľavka, svrbenie, vyrážky, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla. Môže to spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním.
- Môže sa u vás vyskytnúť stuhnutosť svalov alebo výrazné svalové škľabanie, tras, nepokoj, zmätenosť, horúčka, zrýchlený pulz alebo veľké výkyvy krvného tlaku. Môžu to byť príznaky neuroleptického malígneho syndrómu (NMS, zriedkavá závažná reakcia na lieky používané na

liečbu poruchy centrálného nervového systému) alebo rabdomyolýzy (zriedkavá závažná svalová porucha).

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 ľudí)

- Nevoľnosť (nutkanie na vracanie)

Časté (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 ľudí)

- Úbytok telesnej hmotnosti
- Videnie alebo pociťovanie neexistujúceho, depresia, úzkosť, somnolencia (nadmerná ospalosť), ťažkosti so zaspávaním a/alebo spánkom, abnormálne sny, zmätenosť, zhoršená pamäť a myslenie
- Skrúcanie a opakované pohyby alebo nezvyčajné držanie tela spôsobené mimovoľnými svalovými kontrakciami (dystónia), nezvyčajné mimovoľné pohyby (dyskinéza), jav aktivity/neaktivity (čas, keď je liek účinný, a potom prestane účinkovať na príznaky), zhoršenie Parkinsonovej choroby, nezvyčajná chôdza, závraty, nadmerná ospalosť, pocit pichania alebo mravčenia v rukách a/alebo nohách, tras, bolesť hlavy
- Nepravdivý srdcový nezvyčajne nízky krvný tlak pri vstávaní
- Dýchavičnosť
- Bolesť brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, vracanie
- Návaly tepla, nadmerné potenie, vyrážka
- Svalové kŕče
- Pády
- Opuch rúk a/alebo nôh
- Bolesť v hrudníku nespôsobená srdcovým ochorením
- Úbytok sily alebo energie

Menej časté (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Melanóm (druh rakoviny kože)
- Anémia (nízky počet červených krviniek)
- Znížená chuť do jedla, nárast hmotnosti
- Psychotická epizóda, agitácia
- Impulzívna porucha (pozri nižšie)
- Epizódy náhleho upadnutia do spánku, syndróm nepokojných nôh (neprijemné pocity v nohách s nutkaním pohybovať nimi), ťažkosti s otváraním úst, kŕče
- Dvojité videnie, rozšírené zrenice, rozmazané videnie
- Búšenie srdca
- Mdloba, krvná zrazenina alebo zápal krvnej cievy
- Krvácanie do žalúdka alebo čriev, dvanástnikový vred, ťažkosti s prehĺtaním, poruchy trávenia, nezvyčajná chuť v ústach, pocit pálenia jazyka, nadmerná plynatosť (flatulencia)
- Alergické reakcie, ku ktorým môžu patriť žihľavka, svrbenie, vyrážky, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, svrbenie
- Neschopnosť močiť
- Celkový pocit choroby (nevoľnosť)
- Zvýšená hladina cukru, kyseliny močovej a/alebo pečenej enzýmov v krvi
- Nezvyčajne výsledky testov funkcie obličiek a/alebo krv v moči

Môžu sa u vás vyskytnúť aj tieto vedľajšie účinky

- Neschopnosť odolávať nutkaniu vykonať niečo, čo by mohlo byť škodlivé, ku ktorej môžu patriť:
 - silný impulz k nadmernému hazardnému hráčstvu napriek závažným osobným či rodinným dôsledkom,
 - zmenený alebo zvýšený sexuálny záujem a správanie predstavujúce významné obavy pre vás alebo pre ostatných, napríklad, zvýšená sexuálna túžba,
 - nekontrolované nadmerné nakupovanie alebo míňanie peňazí,

- prejedanie sa (konzumovanie veľkého množstva jedla v krátkom časovom intervale) alebo kompulzívne jedenie (konzumovanie viac jedla než zvyčajne a viac, než je potrebné na uspokojenie hladu).

Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektoré z týchto správani; prekonzultuje s vami spôsoby regulovania alebo zníženia týchto príznakov.

Boli hlásené aj nasledujúce vedľajšie účinky, ale šanca, že sa vyskytnú, je neznáma:

- nízky počet krviniek (biele krvinky, krvné doštičky),
- zneužívanie určitých liekov používaných na liečbu Parkinsonovej choroby,
- pokus o samovraždu, pocit dezorientovanosti, zvýšené sexuálne pocity,
- závažné dlhotrvajúce nezvyčajné pohyby očí, Hornerov syndróm (poklesnuté viečko, malé zrenice a znížené potenie na jednej strane tváre), záškľby očných viečok,
- nezvyčajné dýchanie,
- nadmerná tvorba slín alebo tmavo sfarbené sliny, škripanie zubami, čkanie,
- vypadávanie vlasov, vyrážka (vrátane závažnej vyrážky nazývanej Henochova-Schönleinova purpura), tmavo sfarbený pot.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Numient

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchováajte pri teplote do 30 °C. Liek uchovajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli alebo na fľaši po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci. Po otvorení fľaše, spotrebujte do 90 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Numient obsahuje

- Liečivá lieku Numient sú levodopa a karbidopa.
 - Každá 95 mg/23,75 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje 95 mg levodopy a 23,75 mg karbidopy (ako monohydrát).
 - Každá 145 mg/36,25 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje 145 mg levodopy a 36,25 mg karbidopy (ako monohydrát).
 - Každá 195 mg/48,75 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje 195 mg levodopy a 48,75 mg karbidopy (ako monohydrát).
 - Každá 245 mg/61,25 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahuje 245 mg levodopy a 61,25 mg karbidopy (ako monohydrát).

- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, manitol, kyselina vínna, etylcelulóza, hypromelóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, natriumlaurylsulfát, povidón, mastenec, kyselina metakrylová – metylmetakrylátové kopolyméry (1:1), kyselina metakrylová – metylmetakrylátové kopolyméry (1:2), trietylitrát, sodná soľ kroskarmelózy a magnéziumstearát.
- Zložky v pevnom obale kapsuly sú indigokarmín (E132) – pigment, žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171) a želatína.
- Zložky atramentu sú modrý atrament SB-6018, šelak (E904), propylénglykol a indigokarmín (E132) – pigment.

Ako vyzerá Numient a obsah balenia

Numient je tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním.

95 mg/23,75 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Biela základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 18 × 6 mm s označením „IPX066“ a „95“ modrým atramentom.

145 mg/36,25 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Svetlomodrá základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 19 × 7 mm s označením „IPX066“ a „145“ modrým atramentom.

195 mg/48,75 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Žltá základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 24 × 8 mm s označením „IPX066“ a „195“ modrým atramentom.

245 mg/61,25 mg tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním

Modrá základná časť a modrá vrchná časť s rozmermi 23 × 9 mm s označením „IPX066“ a „245“ modrým atramentom.

Kapsuly Numient sa dodávajú v plastových fľašiach s desikantom a plastovým uzáverom a sú dostupné vo fľašiach po 25, 100 alebo 240 tvrdých kapsúl. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.