

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

Numient 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Ena kapsula vsebuje 95 mg levodope in 23,75 mg karbidope (v obliki monohidrata).

### 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Ena kapsula vsebuje 145 mg levodope in 36,25 mg karbidope (v obliki monohidrata).

### 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Ena kapsula vsebuje 195 mg levodope in 48,75 mg karbidope (v obliki monohidrata).

### 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Ena kapsula vsebuje 245 mg levodope in 61,25 mg karbidope (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s prirejenim sproščanjem

### 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 18 × 6 mm z belim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »95« z modrim črnilom.

### 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 19 × 7 mm s svetlo modrim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »145« z modrim črnilom.

### 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 24 × 8 mm z rumenim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »195« z modrim črnilom.

### 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 23 × 9 mm z modrim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »245« z modrim črnilom.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Numient je indicirano za simptomatsko zdravljenje Parkinsonove bolezni pri odraslih bolnikih.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Zdravilo Numient je priporočljivo odmerjati peroralno, približno vsakih 6 ur. Odmerjanje tega zdravila več kot 5-krat na dan ni priporočljivo.

Vsako jakost kapsul lahko uporabljate samostojno ali po potrebi v kombinaciji z drugimi jakostmi kapsul. Uporaba tega zdravila skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, ni raziskana.

Priporočila za odmerjanje je treba upoštevati na začetku zdravljenja in nato odmerjanje prilagoditi glede na klinični odziv.

#### *Začetni odmerki in titriranje odmerka pri bolnikih, ki še niso prejeli levodope*

Začetni odmek prve tri dni je ena kapsula, ki vsebuje 95 mg levodope in 23,75 mg karbidope, trikrat na dan; od 4. dneva zdravljenja se ta odmek lahko poveča do ene kapsule s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje 145 mg levodope in 36,25 mg karbidope, trikrat na dan.

Dodatno povečanje odmerka je treba prilagoditi posameznikom glede na klinični odziv. Dnevni odmek je treba določiti s previdnim titriranjem. Bolnikom je treba dajati najmanjši odmek, potreben za doseganje nadzora simptomov, da se zmanjšajo neželeni učinki, kot sta diskinezija in navzea.

Izkušnje s skupnim dnevnim odmerkom, večjim od 1.170 mg levodope pri bolnikih, ki še niso prejeli levodope, so omejene.

#### *Prehod z drugih zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec dopa-dekarboksilaze (DDC) (karbidopo ali benzerazid), na zdravilo Numient*

Zaradi farmakokinetičnih značilnosti zdravila Numient odmerki in pogostnost odmerjanja zdravila Numient niso neposredno enakovredni odmerkom in pogostnostim odmerjanja drugih zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC (glejte poglavje 5.2).

Pri začetku prehoda bolnikov z zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC, na zdravilo Numient, se za začetno odmerjanje priporočajo smernice za pretvorbo, navedene v preglednici 1.

*Preglednica 1: Smernice za začetno pretvorbo zdravil s takojšnjim sproščanjem (TS), ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC, v zdravilo Numient pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.*

| Skupni dnevni odmerek levodope pri zdravilu s takojšnjim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/zaviralec DDC (mg) | Začetni skupni dnevni odmerek zdravila Numient (levodope v mg) | Priporočeni začetni odmerek zdravila Numient      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 400 do 549                                                                                                   | 855                                                            | 3 trde kapsule 95 mg/23,75 mg trikrat dnevno      |
| 550 do 749                                                                                                   | 1.140                                                          | 4 trde kapsule 95 mg/23,75 mg trikrat dnevno      |
| 750 do 949                                                                                                   | 1.305                                                          | 3 trde kapsule 145 mg/36,25 mg trikrat dnevno     |
| 950 do 1.249                                                                                                 | 1.755                                                          | 3 trde kapsule 195 mg/48,75 mg trikrat dnevno     |
| ≥ 1.250                                                                                                      | 2.340                                                          | 4 trde kapsule 195 mg/48,75 mg trikrat dnevno ali |
|                                                                                                              | 2.205                                                          | 3 trde kapsule × 245 mg/61,25 mg trikrat dnevno   |

Pri začetku prehoda bolnikov z zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC in zaviralce katehol-O-metiltransferaze (kot je entakapon), na zdravilo Numient, se za začetno odmerjanje priporočajo smernice za pretvorbo, navedene v preglednici 2.

*Preglednica 2: Smernice za začetno pretvorbo zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC in zaviralce katehol-O-metiltransferaze (kot je entakapon), v zdravilo Numient pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.*

| Skupni dnevni odmerek levodope (mg) v zdravilu, ki vsebuje levodopo/zaviralec DDC/entakapon | Začetni skupni dnevni odmerek zdravila Numient (levodopa v mg) | Priporočeni začetni odmerek zdravila Numient  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 400 do 549                                                                                  | 1.140                                                          | 4 trde kapsule 95 mg/23,75 mg trikrat dnevno  |
| 550 do 749                                                                                  | 1.470                                                          | 2 trdi kapsuli 245 mg/61,25 mg trikrat dnevno |
| 750 do 949                                                                                  | 1.755                                                          | 3 trde kapsule 195 mg/48,75 mg trikrat dnevno |
| 950 do 1.249                                                                                | 2.205                                                          | 3 trde kapsule 245 mg/61,25 mg trikrat dnevno |
| ≥ 1.250                                                                                     | 2.940                                                          | 4 trde kapsule 245 mg/61,25 mg trikrat dnevno |

Pri prehodu bolnikov z zdravil, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC, na zdravilo Numient je treba odmerek prilagoditi tako, da se vzdržuje ustrezní nadzor simptomov. Če ne opazite zadostnega nadzora simptomov, se lahko pogostnost odmerjanja spremeni s trikrat na dan na največ petkrat na dan. V študijah pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo so podatki o uporabi odmerkov, ki presegajo 2.450 mg levodope in 612,5 mg karbidope v obliki zdravila Numient, omejeni.

Končni skupni dnevni odmerek levodope iz zdravila Numient je približno dvakrat večji od končnega skupnega dnevnega odmerka levodope iz tablet s takojšnjim sproščanjem, medtem ko je končni skupni

dnevni odmerek levodope iz zdravila Numient približno trikrat večji od končnega skupnega dnevnega odmerka iz kombinacije levodopa/zaviralca DDC/entakapona.

*Prehod z drugih zdravil s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC, na zdravilo Numient*

Informacije o prehodu na zdravilo Numient za bolnike, ki trenutno jemljejo druga zdravila s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC, so omejene. Pri bolnikih, ki prehajajo specifično z zdravil s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/zaviralec DDC, na zdravilo Numient, bo morda treba začetni skupni dnevni odmerek zdravila Numient, opisan v preglednici 1, zmanjšati za približno 30 %.

*Vzdrževalno zdravljenje*

Parkinsonova bolezen je progresivna, zato je priporočeno občasno izvajati klinična ocenjevanja. Zdravljenje je treba prilagoditi posameznim bolnikom glede na želen terapevtski učinek.

*Dodajanje drugih zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni*

Zdravilo s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, se lahko uporablja skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni, vendar bo morda treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.5).

*Prekinitev zdravljenja*

Z zmanjšanjem odmerka in odtegnitvijo zdravil, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, so povezani sporadični primeri kompleksa simptomov, podobnega nevroleptičnemu malignemu sindromu (NMS). Če je treba nenadno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje s kapsulami s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, je treba bolnike pozorno opazovati, zlasti če jemljejo tudi antipsihotike (glejte poglavje 4.4).

Če je potrebna splošna anestezija, lahko bolniki jemljejo kapsule s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, dokler jim je dovoljeno jemati peroralna zdravila. Če se zdravljenje prekine začasno, je treba začeti dajati običajni odmerek takoj, ko bolnik lahko jemlje peroralna zdravila.

*Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih odmerka zdravila s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, ni treba prilagajati.

*Ledvična okvara*

Vpliv delovanja ledvic na očistek levodope/karbidope je omejen (glejte poglavje 5.2). Uporabe zdravila Numient pri bolnikih z ledvično okvaro ni raziskana. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.4).

*Jetrna okvara*

Uporabe zdravila Numient pri bolnikih z jetrno okvaro ni raziskana. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.4).

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Numient pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Numient je treba jemati s kozarcem vode, lahko pa se jemlje s hrano ali brez nje. Obroki, bogati z maščobami, ali zelo kalorični obroki povzročijo zakasnitev absorpcije levodope za dve uri. Nadalje obroki, bogati z beljakovinami, lahko zavrejo klinični odziv tako, da zmanjšajo absorpcijo levodope (glejte poglavje 4.5). Zdravila Numient se torej ne sme jemati hkrati z obroki, bogatimi z beljakovinami. Trdo kapsulo s prirejenim sproščanjem morajo bolniki pogoltniti celo in je ne smejo žvečiti ali zdrobiti, da se ohrani učinek prirejenega sproščanja zdravila, ki vsebuje levodopo/karbidopo. Pri bolnikih, ki ne morejo pogoltniti cele kapsule, se lahko to zdravilo daje tudi tako, da se kapsula previdno odpre in se celotna vsebina iztrese na majhno količino (npr. dve žlici) mehke hrane, na primer jabolčne kaše, jogurta ali pudinga. Celotno zmes zdravila in hrane je treba pogoltniti takoj in brez žvečenja. Zmes se ne sme shraniti za prihodnjo uporabo. Ni mogoče izključiti, da segrevanje lahko spremeni lastnosti zdravila. Zato se zdravila ne sme segrevati ali dodajati vroči hrani.

Zdravila, ki vsebujejo železov sulfat, se morajo dajati ločeno od levodope/karbidope z najdaljšim možnim intervalom med jemanjem obeh zdravil (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Glavkom z ozkim zakotjem.
- Feokromocitom.
- Sočasna uporaba z neselektivnimi zaviraci monoaminoksidaze (MAO). Uporabo teh zaviralcev je treba prekiniti vsaj dva tedna pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 4.5).
- Nevroleptični maligni sindrom (NMS) in/ali netravmatska rhabdmioliza v anamnezi.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Učinki na osrednje živčevje in duševne motnje

##### *Somnolenca in epizode nenadnega nastopa spanca*

Levodope je povezana s somnolenco in epizodami nenadnega nastopa spanca (glejte poglavje 4.7). O nenadnem nastopu spanca med dnevnimi aktivnostmi brez zavedanja ali opozorilnih znakov so poročali zelo redko. Bolnike je treba o tem poučiti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev previdni (glejte poglavje 4.7). Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanja, morajo opustiti vožnjo ali upravljanje vozil in strojev. Poleg tega bo morda treba pretehtati možnost zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja.

##### *Nevroleptični maligni sindrom (NMS)*

V povezavi z zmanjšanjem odmerka in odtegnitvijo zdravil, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, so poročali o sporadičnih primerih kompleksa simptomov, podobnega NMS. NMS je smrtno nevaren sindrom, za katerega je značilna povišana telesna temperatura ali hipertermija, lahko pa je povezan tudi z rhabdmiolizo. Poročali so o nevroloških ugotovitvah, vključno s togostjo mišic, nehotenimi gibi, motnjami zavesti, spremembami duševnega stanja; drugih motnjah, kot so disavtonomija, tahikardija, tahipneja, znojenje, hiper- ali hipotenzija; laboratorijskih ugotovitvah, kot so povišana kretin-fosfokinaza, levkocitoza, mioglobinurija in povišan mioglobin v serumu. Zato je treba pri nenadnem zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z levodopo/karbidopo bolnike spremljati, zlasti če jemljejo tudi antipsihotike (glejte poglavje 4.2).

### *Duševne motnje*

Med zdravljenjem z levodopo ali po začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka levodope se lahko spremeni ali poslabša duševno stanje ali se spremeni vedenje. Te spremembe so lahko hude in lahko vključujejo stanja, podobna psihozam ali samomorilno vedenje. Te nenormalne misli in vedenje lahko vključuje eno ali več manifestacij, kot so tesnoba, depresija, paranoidne misli, deluzije, halucinacije, zmedenost, vedenje, podobno psihozi, dezorientiranost, agresivno vedenje, nemir in delirij.

Pri uporabi levodope/karbidope za zdravljenje bolnikov s hudo psihotično motnjo ali psihotično motnjo v anamnezi je potrebna previdnost zaradi nevarnosti poslabšanja psihoze. Poleg tega lahko nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje psihoze, poslabšajo simptome Parkinsonove bolezni in zmanjšajo učinkovitost levodope/karbidope. Pri sočasni uporabi antipsihotikov je treba pozorno spremljati morebitno poslabšanje motoričnih simptomov Parkinsonove bolezni, zlasti pri uporabi antagonistov D2-receptorjev (glejte poglavje 4.5).

### *Motnje nadzora impulzivnega vedenja*

Bolnike je treba redno spremljati zaradi možnosti razvoja motenj nadzora impulzivnega vedenja. Bolniki in negovalci morajo vedeti, da se lahko pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, pojavijo vedenjski simptomi motenj nadzora impulzivnega vedenja, vključno s patološkim igranjem iger na srečo, povečanim libidom, hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem ali nakupovanjem, prenajedanjem, kompulzivnim hranjenjem in dopaminskim disregulacijskim sindromom. Če se pojavijo taki simptomi, je priporočljivo ponovno oceniti zdravljenje.

### *Diskinezije*

Zdravila, ki vsebujejo levodopo, lahko povzročijo diskinezijo zaradi katere je treba prilagoditi zdravljenje. Zaradi karbidope pride namreč v možgane večja količina levodope, zato nastaja več dopamina, kar poveča tveganje za nekatere neželene učinke na osrednje živčevje, vključno s diskinezijo. Pri bolnikih je priporočljivo spremljati morebiten nastop ali razvoj diskinezije in ustrezno prilagoditi odmerke levodope/karbidope.

### *Ortostatska hipotenzija*

Levodope/karbidopa lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo, npr. zdravil proti hipertenziji, je treba levodope/karbidopo uporabljati previdno.

### Glavkom

Pri bolnikih z glavkomom s širokim zakotjem se sme uporabiti levodopa/karbidopa, vendar previdno ter le, če je intraokularni tlak dobro nadzorovan in se pri bolniku pozorno spremlja spremembe intraokularnega tlaka med zdravljenjem.

### Melanom

Epidemiološke študije so pokazale, da imajo bolniki s Parkinsonovo boleznijo večje tveganje (2- do približno 6-krat večje) za razvoj melanoma v primerjavi s splošno populacijo. Ni znano ali je povečano tveganje, ki so ga opazili, posledica Parkinsonove bolezni ali drugih dejavnikov, kot so npr. zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Zaradi navedenih razlogov se bolnikom in zdravnikom svetuje, da pri uporabi levodope/karbidope redno in pogosto spremljajo morebiten pojav melanoma, zlasti pri bolnikih s sumljivimi, nediagnosticiranimi lezijami na koži ali melanomom v anamnezi. Priporočeni so periodični pregledi kože, ki jih morajo opraviti ustrezno usposobljene osebe (npr. dermatologi).

## Laboratorijske preiskave

Pri dolgotrajnem zdravljenju z levodopo/karbidopo so opazili zmanjšanje vrednosti hemoglobina in hematokrita. Med dolgotrajnim zdravljenjem se priporoča periodično ocenjevanje delovanja jeter, hematopoetskega sistema, srca in ožilja ter ledvic.

Zdravila z levodope/karbidopo lahko povzročijo lažno pozitivne rezultate pri testiranju ketonskih teles s testnimi lističi za določanje ketonurije. Ta reakcija se ne spremeni po segrevanju vzorca urina. Pri uporabi metod za določanje glikozurije z glukoza-oksidozo so rezultati lahko lažno negativni.

## Posebne populacije

Levodope/karbidopo je treba dajati previdno bolnikom z ishemično srčno boleznijo, hudo kardiovaskularno ali pljučno boleznijo, bronhialno astmo, boleznijo ledvic, jeter ali endokrinega sistema ali bolnikom s peptično razjedo (zaradi možnosti krvavitev v zgornjih prebavilih) in konvulzijami v anamnezi.

Pri dajanju levodope/karbidope bolnikom z miokardnim infarktom v anamnezi, ki imajo rezidualne atrijske, nodalne ali ventrikularne aritmije, je potrebna previdnost. Pri takih bolnikih je treba v obdobju začetnega prilagajanja odmerka še zlasti pozorno spremljati delovanje srca.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Zaviralci monoaminoksidaze

Uporabo neselektivnih zaviralcev monoaminoksidaze je treba prekiniti vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja s kapsulami s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo Numient se lahko jemlje sočasno s priporočenim odmerkom zaviralca MAO tipa B, kot sta selegilin in razagilin. Znanе so interakcije med levodopo in zaviralci MAO tipa B, ki okrepijo učinke levodope. Kombinacija teh zdravil je lahko povezana s hudo ortostatsko hipotenzijo.

Pri uporabi zaviralca MAO tipa B, bo morda treba zmanjšati odmerek levodope. Pri bolnikih je treba vzdrževati najmanjši odmerek, potreben obvladovanje simptomov in zmanjšanje neželenih učinkov.

### Antagonisti dopaminskih receptorjev D2, benzodiazepini in izoniazid

Antagonisti dopaminskih receptorjev D2 (npr. fenotiazini, butirofenoni, risperidon), benzodiazepini in izoniazid lahko zmanjšajo terapevtski učinek levodope. Pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila skupaj z levodopo/karbidopo, je treba skrbno spremljati morebitno zmanjšanje terapevtskega odziva.

### Triciklični anti-depresivi

Obstajajo redka poročila o neželenih učinkih, vključno s hipertenzijo in diskenizijo, ki so posledica sočasne uporabe tricikličnih antidepressivov in levodope/karbidope.

### Antihipertenzivi

Pri dodajanju kombinacije levodope in zaviralca dekarboksilaze obstoječem zdravljenju bolnikov, ki že jemljejo nekatere antihipertenzive, se je pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Med fazo titriranja zdravljenja s tem zdravilom s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, bo morda treba prilagoditi odmerek antihipertenzivov.

## Antiholinergiki

Antiholinergična zdravila lahko delujejo sinergistično z levodopo, tako da se izboljša tremor. Vendar sočasna uporaba lahko poslabša motnje nehotenih motoričnih gibov. Antiholinergična zdravila lahko zaradi upočasnjene absorpcije zmanjšajo učinek levodope. Morda bo treba prilagoditi odmere levodope.

## Fenitoin in papaverin

Obstajajo redka poročila o tem, da fenitoin in papaverin odpravita koristne učinke levodope pri Parkinsonovi bolezni. Pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila skupaj z levodopo/karbidopo, je treba skrbno spremljati morebitno zmanjšanje terapevtskega odziva.

## Zaviralci katehol-O-metiltransferaze

Učinka sočasne uporabe teh kapsul s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, in zaviralcev katehol-O-metiltransferaze, kot je entakapon, niso preizkovali. Ugotovljeno je, da dodajanje entakapona levodopi/karbidopi poveča biološko uporabnost levodope za 30 %. Odmerek kapsul s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, bo pri sočasni uporabi z zaviralci katehol-O-metiltransferaze morda treba zmanjšati.

## Železove soli

Pri sočasni uporabi levodope/karbidope in železovih soli ali multivitaminov, ki vsebujejo železove soli, je potrebna previdnost. Železove soli lahko z levodopo in karbidopo tvorijo kelate. Zdravila, ki vsebujejo železov sulfat, in levodopa/karbidopa se morajo jemati ločeno z najdaljšim možnim intervalom med jemanjem obeh zdravil (glejte poglavje 4.2).

## Interakcije z alkoholom

Sočasna uporaba zdravila Numient in alkohola pri volumski koncentraciji do 40 % (v/v) *in vivo* ni povzročila sprostitev celotnega odmerka levodope ali karbidope.

## Interakcije s hrano

Pri zdravih odraslih preizkušancih se je pri peroralnem zaužitju zdravila Numient po obroku z veliko maščobami in kalorijami vrednost  $C_{max}$  levodope zmanjšala za 21 %, medtem ko je bila skupna absorpcija levodope ( $AUC_{inf}$ ) podobna (13-odstotno povečanje) tisti, ki so jo opazili pri zaužitju na tešče (glejte poglavje 5.2). Uživanje skupaj z visokokaloričnimi obroki, bogatimi z maščobami, upočasni absorpcijo levodope za do 2 uri (glejte poglavje 4.2).

Po zaužitju vsebine trda kapsula s prirejenim sproščanjem, iztresene na majhno količino (npr. 2 žlici) mehke hrane, kot je jabolčna kaša, jogurt ali puding, sta bila hitrost in obseg absorpcije levodope podobna kot pri zaužitju na tešče.

Med levodopo in nekaterimi aminokislinami obstaja kompeticija pri transportu, zato obroki z veliko vsebnostjo beljakovin lahko zmanjšajo absorpcijo levodope.

## Vpliv levodope in karbidope na presnovo drugih zdravil

Učinkov zaviranja ali indukcije pri levodopi in karbidopi niso raziskovali.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi levodope/karbidope pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Numient ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če koristi za mater odtehtajo morebitna tveganja za plod.

### Dojenje

Karbidopa se izloča v mleko pri podganah, vendar ni znano, ali se karbidopa ali njeni presnovki izločajo v mleko pri človeku. V študiji z eno doječo materjo s Parkinsonovo boleznijo so poročali o izločanju levodope v mleko. Informacije o učinkih levodope/karbidope ali njunih presnovkih pri novorojenčkih/dojenčkih so nezadostne. Med zdravljenjem z zdravilom Numient je treba dojenje prekiniti.

### Plodnost

Ni podatkov o učinkih levodope ali karbidope na plodnost pri človeku. Vplive levodope na plodnost so ocenili v študijah pri miših (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji

Levodope ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Nekateri neželeni učinki o katerih so poročali pri teh kapsulah s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, lahko vplivajo na sposobnost nekaterih bolnikov za vožnjo ali upravljanje strojev.

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s temi kapsulami s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanca, je treba opozoriti, da ne smejo voziti ali opravljati dejavnosti (npr. upravljanje strojev), pri katerih bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do resnih poškodb ali smrti pri njih samih ali drugih ljudeh, dokler ponavljajoče se epizode nastopa spanca in somnolenca ne minejo (glejte tudi poglavje 4.4).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Numient, so bili navzea, ki se je pojavljala pri približno 12 % vseh bolnikov; omotica, glavobol in diskinezija, ki so se pojavljali pri približno 8 % vseh bolnikov, in nespečnost, ki se je pojavljala pri približno 6 % vseh bolnikov. V kliničnih študijah z zdravilom Numient so poročali o resnih primerih krvavitev v prebavilih (občasno) in alergijskem edemu (občasno). Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, se lahko pojavita kompleks simptomov, podoben nevroleptičnemu malignemu sindromu, in rabdomioliza, čeprav pri kliničnih študijah z zdravilom Numient takih primerov niso identificirali.

### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih (OS) in pogostnosti (preglednica 3). Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V kategorijah pogostnosti so neželene reakcije navedene po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki

|                                                                             | Neželeni učinki, ki so jih opazili pri kliničnem razvoju zdravila Numient |                                                                                                                                                       |                                                                                          |                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organski sistem                                                             | Zelo pogosti                                                              | Pogosti                                                                                                                                               | Občasni                                                                                  | Neznana <sup>a)</sup>                                                                                                 |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) |                                                                           |                                                                                                                                                       | melanom (glejte poglavje 4.4)                                                            |                                                                                                                       |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        |                                                                           |                                                                                                                                                       | anemija                                                                                  | agranulocitoza, trombocitopenija, levkopenija                                                                         |
| Presnovne in prehranske motnje                                              |                                                                           | zmanjšanje telesne mase                                                                                                                               | zmanjšan apetit, povečanje telesne mase                                                  |                                                                                                                       |
| Psihiatrične motnje                                                         |                                                                           | kognitivne motnje, stanje zmedenosti, halucinacije, depresija (glejte poglavje 4.5), tesnoba, nenormalne sanje, nespečnost                            | psihotična epizoda, motnja nadzora impulzivnega vedenja (glejte poglavje 4.4), agitacija | poskus samomora (glejte poglavje 4.4), dezorientiranost, dopaminski disregulacijski sindrom, evforija, povečan libido |
| Bolezni živčevja                                                            |                                                                           | distonija, fenomen »vklon/izklop«, diskinezija, somnolenca, motnje pri hoji, omotica, poslabšanje Parkinsonove bolezni, parestezija, glavobol, tremor | konvulzije, nenaden nastop spanca (glejte poglavje 4.4), trizmus, sindrom nemirnih nog   | nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavji 4.3 in 4.4), ataksija                                                  |
| Očesne bolezni                                                              |                                                                           |                                                                                                                                                       | zamegljen vid, diplopija, midriaza                                                       | okulogirna kriza, aktivacija latentnega Hornerjevega sindroma, blefarospazem                                          |
| Srčne bolezni                                                               |                                                                           | motnje srčnega ritma <sup>b)</sup> (glejte poglavje 4.4)                                                                                              | palpitacije                                                                              |                                                                                                                       |
| Žilne bolezni                                                               |                                                                           | ortostatska hipotenzija (glejte poglavji 4.4 in 4.9), hipertenzija                                                                                    | sinkopa, tromboflebitis                                                                  |                                                                                                                       |

|                                                                | Neželeni učinki, ki so jih opazili pri kliničnem razvoju zdravila Numient |                                                                                           |                                                                                                                                                     |                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Organski sistem                                                | Zelo pogosti                                                              | Pogosti                                                                                   | Občasni                                                                                                                                             | Neznana <sup>a)</sup>                                                                                        |
|                                                                |                                                                           | (glejte poglavje 4.5)                                                                     |                                                                                                                                                     |                                                                                                              |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                                                                           | dispneja                                                                                  |                                                                                                                                                     | nenormalen vzorec dihanja, hripavost                                                                         |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        | navzea                                                                    | bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja, suha usta, bruhanje                             | krvavitve v prebavilih, peptična razjeda (glejte poglavje 4.4), disfagija, dispepsija, disgevizija, glosodinija, flatulenca                         | temna slina, bruksizem, kolcanje, sialoreja                                                                  |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                |                                                                           | vročinski oblivi, hiperhidroza, izpuščaj (glejte poglavje 4.3)                            | alergijski edem, pruritus (glejte poglavje 4.3)                                                                                                     | Henoch-Schönleinova purpura, urtikarija (glejte poglavje 4.3), izguba las, eksantem, temen znoj              |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   |                                                                           | mišični krči                                                                              |                                                                                                                                                     |                                                                                                              |
| <b>Bolezni sečil</b>                                           |                                                                           |                                                                                           | retencija urina                                                                                                                                     | temen urin, urinska inkontinenca                                                                             |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                             |                                                                           |                                                                                           |                                                                                                                                                     | priapizem                                                                                                    |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>         |                                                                           | padci, periferni edem, bolečina v prsnem košu, ki ni srčnega izvora, astenija, utrujenost | splošno slabo počutje                                                                                                                               |                                                                                                              |
| <b>Preiskave</b>                                               |                                                                           |                                                                                           | zvišane vrednosti AST, ALT, LDH, bilirubina, sladkorja v krvi, kreatinina, sečne kisline; znižane vrednosti hemoglobina in hematokrita; kri v urinu | zvišane vrednosti dušika v urinu, alkalne fosfataze; pozitiven Coombsov test; levkociti in bakterije v urinu |

a) Neželeni učinki, ki jih niso opazili pri kliničnem razvoju zdravila Numient, vendar so o njih poročali pri drugih zdravilih, ki vsebujejo levodopo/karbidopo.

b) Kombiniran izraz, ki vključuje atrijsko fibrilacijo, atrijsko undulacijo, atrioventrikularni blok, kračni blok, sindrom bolnega sinusnega vozla, bradikardijo in tahikardijo.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Nenaden nastop spanca*

Zdravilo Numient je povezano s somnolenco ter je zelo redko povezano s pretirano dnevno somnolenco in epizodami nenadnega nastopa spanca.

### *Motnje nadzora impulzivnega vedenja*

Pri bolnikih, zdravljenih z dopaminskimi agonisti in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, se lahko pojavijo patološko igranje iger na srečo, povečan libido, hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4).

### *Laboratorijske vrednosti*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z levodopo/karbidopo, so zelo redko poročali o primerih napačno diagnosticiranega feokromocitoma. Pri tolmačenju ravni kateholaminov in njihovih presnovkov v plazmi ter urinu pri bolnikih, ki prejemajo levodopo ali levodopo/karbidopo, je potrebna previdnost.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnih neželenih učinkih zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Prevelik odmerek**

### Simptomi in znaki

Pričakovati je, da bodo akutni simptomi prevelikega odmerka levodope/zaviralca DDC posledica čezmerne dopaminergične stimulacije. Nekajgramski odmerki lahko povzročijo motnje osrednjega živčevja s povečano verjetnostjo za motnje srčno-žilnega sistema (npr. hipotenzije, sinusne tahikardije), pri večjih odmerkih pa se lahko pojavijo resnejše psihiatrične težave. Prevelik odmerek levodope lahko povzroči sistemske zaplete, ki so posledica čezmerne dopaminergične stimulacije.

### Zdravljenje

Akutni prevelik odmerek zdravil z levodopo/zaviralcem DDC je treba obravnavati enako kot akutni prevelik odmerek levodope. Piridoksin ni učinkovit pri odpravljanju učinkov tega kombiniranega zdravila. Treba je uvesti spremljanje elektrokardiograma in pozorno opazovati morebiten razvoj aritmij pri bolniku; po potrebi uporabite ustrezno terapijo proti aritmiji. Dodatno obravnavanje mora upoštevati klinične indikacije ali priporočila nacionalnega centra za zastrupitve, kjer so na voljo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopaminergiki, oznaka ATC: N04BA02

### Mehanizem delovanja

Levodope je prekurzor dopamina, uporablja pa se pri nadomestni dopaminski terapiji pri Parkinsonovi bolezni.

Karbidopa je periferni zaviralec dekarboksilaze aromatskih aminokislin. Preprečuje presnovo levodope v dopamin v perifernem krvnem obtoku in tako zagotavlja dostop večjega deleža odmerka do možganov, kjer dopamin terapevtsko učinkuje. Kadar se uporablja skupaj s karbidopo, se lahko uporabi manjši odmerek levodope, kar zmanjša incidenco in stopnjo perifernih neželenih učinkov.

#### Farmakodinamični učinki

Kadar se levodope daje peroralno, se hitro dekarboksilira v dopamin v zunajmožganskih tkivih, zato se samo majhen delež zaužitega odmerka transportira nespremenjen v osrednje živčevje. Zato so za ustrezen terapevtski učinek potrebni veliki odmerki levodope, te pa pogosto lahko spremljajo navzea in drugi neželeni učinki, med katerimi lahko nekatere pripišemo dopaminu, ki nastaja v zunajmožganskih tkivih.

Karbidopa zavira dekarboksilacijo periferne levodope. Ne prehaja krvno-možganske pregrade in ne vpliva na presnovo levodope v osrednjem živčevju. Njena aktivnost zaviranja dekarboksilaze je omejena na zunajmožganska tkiva, zato je pri sočasni uporabi karbidope in levodope več levodope razpoložljive za dovajanje v možganih. Uporaba karbidope skupaj z levodopo zmanjša periferne učinke (navzeo, bruhanje) zaradi dekarboksilacije levodope, vendar karbidopa ne zmanjša neželenih učinkov, ki so posledica delovanja levodope v osrednjem živčevju.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Bolniki s Parkinsonovo boleznijo, ki še niso prejeli levodope APEX-PD*

Učinkovitost zdravila Numient pri bolnikih z zgodnjo Parkinsonovo boleznijo so ugotavljali v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, 30-tedenskem kliničnem preskušanju s fiksnim odmerkom, ki je potekalo v vzporednih skupinah pri 381 bolnikih, pri katerih je bila mediana trajanja bolezni 1 leto ter pri katerih je bila izpostavitve levodopi in agonistom dopamina pred preskušanjem omejena ali pa je ni bilo. Bolniki so še naprej sočasno prejeli stabilno terapijo proti Parkinsonovi bolezni. Primerne bolnike so randomizirali (1 : 1 : 1 : 1) v skupine, ki so prejemale placebo ali enega izmed treh fiksnih odmerkov levodope/karbidope, in sicer 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg ali 390 mg/97,5 mg, trikrat na dan. Bolniki niso smeli prejemati dodatne levodope ali zaviralcev katehol-O-metil-transferaze. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, se je zdravljenje začelo z odmerkom 95 mg levodope/23,75 mg karbidope trikrat na dan. Odmerek so povečali 4. dan, največji ciljni odmerek (390 mg levodope/97,5 mg karbidope trikrat na dan) pa je bil dosežen do 22. dneva.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila povprečna sprememba rezultata 2. dela enotne ocenjevalne lestvice za Parkinsonovo bolezen (UPDRS- Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (vsakodnevne dejavnosti) in 3. dela (ocena motorične funkcije) glede na izhodišče po 30 tednih ali do predčasne prekinitve zdravljenja. Vsaka izmed treh terapij z zdravilom s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, je bila statistično pomembno učinkovitejša od placeba pri primarni meritvi (preglednica 4).

*Preglednica 4: Povprečna sprememba rezultata 2. in 3. dela lestvice UPDRS po 30 tednih (ali ob predčasni prekinitvi zdravljenja) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki še niso prejeli levodope (APEX-PD)*

| Povprečen rezultat UPDRS (2. in 3. del) <sup>a)</sup> |                         |                                           |                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Zdravljenje                                           | Izhodišče <sup>b)</sup> | 30. teden                                 | Sprememba glede na izhodišče                                            |
|                                                       |                         | (ali ob predčasni prekinitvi zdravljenja) | po 30 tednih<br>(ali ob predčasni prekinitvi zdravljenja) <sup>c)</sup> |
| Placebo                                               | 36,5                    | 35,9                                      | -0,6                                                                    |
| Numient 145 mg <sup>d)</sup>                          | 36,1                    | 24,4                                      | -11,7 <sup>e)</sup>                                                     |
| Numient 245 mg <sup>d)</sup>                          | 38,2                    | 25,3                                      | -12,9 <sup>e)</sup>                                                     |
| Numient 390 mg <sup>d)</sup>                          | 36,3                    | 21,4                                      | -14,9 <sup>e)</sup>                                                     |

a) Pri lestvici UPDRS večji rezultati pomenijo hujšo okvaro.

b) Vse vrednosti temeljijo na 361 bolnikih iz skupine, ki so jo nameravali zdraviti, pri katerih so bile vrednosti ob koncu študije veljavne.

c) Negativne številke pomenijo izboljšanje glede na izhodiščno vrednost.

d) Trikrat na dan.

e) Vrednost p, ki je glede na placebo manjša od 0,05.

#### *Bolniki z napredovalo Parkinsonovo boleznijo*

Učinkovitost in varnost zdravila Numient pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo so ocenili v 2 dvojno slepih, z aktivno kontrolo nadzorovanih študijah: študiji vzporednih skupin ADVANCE-PD (študija IPX066-B09-02; 22 tednov) in študiji navzkrižnih skupin ASCEND-PD (študija IPX066-B-09-06, 1. del; 11 tednov).

Pri obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek odstotek časa »izklopa« v času, ko so bili bolniki budni. Glavni sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas »izklopa«, čas »vklopa« brez moteče diskinezije ter rezultat 2. in 3. dela UPDRS. Pri študiji ADVANCE-PD so ocenili tudi klinični globalni vtis o spremembi (Clinical Global Impression of Change).

#### *ADVANCE-PD*

Študija ADVANCE-PD je bila 22-tedenska študija, ki je vključevala 3-tedensko prilagajanje odmerka predštudijskega zdravljenja z zdravilom s takojšnjim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, pred 6-tedenskim obdobjem prehoda na zdravilo Numient. Bolniki so bili nato randomizirani v dvojno slepo, 13-tedensko obdobje zdravljenja v študiji, kjer so prejeli optimizirano zdravljenje z zdravilom s takojšnjim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo ali zdravilo Numient. Skupno 471 vključenih bolnikov je bilo pred vstopom v preskušanje na stabilnem zdravljenju z vsaj 400 mg levodope na dan. Odmerjanje sočasnih zdravil proti Parkinsonovi bolezni je bilo stabilno. Bolniki med preskušanjem niso smeli prejemati dodatne levodope/karbidope ali zaviralcev katehol-O-metil-transferaze. Randomiziranih je bilo skupno 393 bolnikov (povprečna starost 63,2 leta; 65 % moških bolnikov).

#### *ASCEND-PD*

Študija ASCEND-PD je bila randomizirana, dvojno slepa, navzkrižna študija 2 odmerkov in 2 obdobj, v katero je bilo vključenih 110 bolnikov na stabilnem režimu zdravljenja s kombinacijo levodope/karbidope/entakapona (LCE), ki je vseboval vsaj 400 mg levodope na dan. Najmanjša pogostnost odmerjanja po vstopu v preskušanje je bila 4-krat na dan vsaj 4 tedne. Med študijo je bilo odmerjanje sočasnih zdravil proti Parkinsonovi bolezni stabilno. Zdravljenje z LCE so v 6-tedenskem obdobju zamenjali z zdravilom Numient. Po zamenjavi odmerka so 91 bolnikov v študiji (povprečna starost: 64,1 leta; 75 % moških bolnikov) randomizirali, tako da so prejeli zdravilo Numient in nato predštudijsko zdravljenje z LCE ali obratno. Vsi podatki o učinkovitosti temeljijo na 84 bolnikih, ki so končali študijo, razen podatkov o prehrani bolnikov, ki temeljijo na podatkih 83 bolnikov. Vsako dvojno slepo obdobje študije je trajalo 2 tedna. Med temi obdobji so vsi bolniki 1 teden prejeli odprto zdravljenje z zdravilom Numient.

Najpogostejši sočasni zdravili proti Parkinsonovi bolezni pri randomiziranih bolnikih so bila agonisti dopamina (64 %) in zaviralci MAO (37 %).

#### *Rezultati*

Glavni rezultati študije so povzeti v preglednici 5.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Preglednica 5: Glavni rezultati študij napredovale Parkinsonove bolezni

| Študija                                                 | ADVANCE-PD                |                        | ASCEND-PD (navzkrižna študija) |                        |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Število bolnikov                                        |                           |                        |                                |                        |
| N bolnikov, ki so vstopili v študijo                    | 471                       |                        | 110                            |                        |
| N bolnikov, pri katerih so zamenjali zdravljenje        | 450                       |                        | 110                            |                        |
| N randomiziranih bolnikov                               | 393                       |                        | 91                             |                        |
| N bolnikov, ki so končali sodelovanje v študiji         | 368                       |                        | 84                             |                        |
| Lastnosti randomiziranih bolnikov                       |                           |                        |                                |                        |
| Starost [let (SD)]                                      | 63,2 (9,4)                |                        | 64,1 (9,3)                     |                        |
| Trajanje PB [let (SD)]                                  | 7,4 (4,5)                 |                        | 10,0 (5,3)                     |                        |
| Izidi                                                   |                           |                        |                                |                        |
| Skupine v študiji                                       | Numient                   | IR L-dopa†             | Numient                        | LCE                    |
|                                                         | n = 201                   | n = 192                | n = 84                         |                        |
| Odmerek (mg), mediana (razpon)                          | 1.330<br>(570;<br>5.390)  | 800<br>(400; 2.000)    | 1.495<br>(735; 4.900)          | 600<br>(400; 1.600)    |
| Odstotek budnega časa v stanju »izklopa«*               |                           |                        |                                |                        |
| Izhodišče, povprečje                                    | 36,9 %                    | 36,0 %                 | 36,1 %                         |                        |
| Opazovani dogodek, povprečje                            | 23,8 %                    | 29,8 %                 | 24,0 %                         | 32,5 %                 |
| Razlika (95-odstotni IZ)                                | -5,8 % (-8,8; -2,7)       |                        | -8,6 % (-12,4; -4,7)           |                        |
| Vrednost p                                              | < 0,0001                  |                        | < 0,0001                       |                        |
| Čas »izklopa« (h)*                                      |                           |                        |                                |                        |
| Izhodišče, povprečje                                    | 6,1                       | 5,9                    | 5,9                            |                        |
| Sprememba ob opazovanem dogodku                         | -2,2                      | -1,0                   | -2,1                           | -0,7                   |
| Razlika (95-odstotni IZ)                                | 1,0 (-1,5; -0,5)          |                        | -1,4 (-2,1; -0,8)              |                        |
| Vrednost p                                              | < 0,0001                  |                        | < 0,0001                       |                        |
| Čas »vklopa« brez moteče diskinezije (h)*               |                           |                        |                                |                        |
| Izhodišče, povprečje                                    | 10,0                      | 10,1                   | 9,8                            |                        |
| Sprememba ob opazovanem dogodku                         | +1,9                      | +0,8                   | +1,5                           | +0,1                   |
| Razlika (95-odstotni IZ)                                | 1,0 (0,5; 1,5)            |                        | 1,4 (0,7; 2,0)                 |                        |
| Vrednost p                                              | 0,0002                    |                        | < 0,0001                       |                        |
| Rezultat UPDRS <sub>II-III</sub>                        |                           |                        |                                |                        |
| Izhodišče, povprečje                                    | 32,3                      | 32,4                   | 32,0                           |                        |
| Sprememba ob opazovanem dogodku                         | -5,7                      | -2,1                   | -2,7                           | -0,3                   |
| Razlika (95-odstotni IZ)                                | -4,0 (-5,9; -2,0)         |                        | -2,6 (-4,8; -0,4)              |                        |
| Vrednost p                                              | < 0,0001                  |                        | 0,0233                         |                        |
| Analize bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje      |                           |                        |                                |                        |
| ≥ 1-urno izboljšanje časa »izklopa«<br>(95-odstotni IZ) | 63,2 %<br>(56,5;<br>69,9) | 45,3 %<br>(38,3; 52,4) | 64,0 %<br>(54,1; 74,0)         | 50,0 %<br>(39,6; 60,5) |
| Vrednost p                                              | < 0,0001                  |                        | 0,0094                         |                        |
| Močno izboljšan rezultat CGI-C (95-odstotni IZ)         | 40,0 %<br>(33,2;<br>46,8) | 13,7 %<br>(8,8; 18,6)  | ni na voljo                    | ni na voljo            |
| Vrednost p                                              | < 0,0001                  |                        | ni na voljo                    |                        |

Okrajšave: CGI-C: klinični globalni vtis o spremembi glede na izhodišče; IZ: interval zaupanja; IR: takojšnje sproščanje; LCE:

levodopa/karbidopa/entakapon; L-dopa†: levodopa/karbidopa; LS: najmanjši kvadrati; PB: Parkinsonova bolezen; SD: standardni odklon; h: ure; let: leta.

\* Pri študiji ADVANCE-PD so uporabili model za analizo kovariance (ANCOVA) za konec študije, kjer sta zdravljenje in ustanova ključna vpliva, člen interakcije za zdravljenje glede na ustanovo in izhodišče pa kovariat.

Podatke v študiji ASCEND-PD so analizirali s standardnim mešanim modelom analize variance. Zdravljenje, zaporedje in obdobje so bili vključeni kot fiksni vplivi, faktorji pri posameznih bolnikih in med bolniki pa kot naključni vplivi. V študiji ASCEND-PD ni bilo dokazanih vplivov obdobja/prehoda (vse vrednosti  $p > 0,10$ ).

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Numient za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju idiopatske Parkinsonove bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

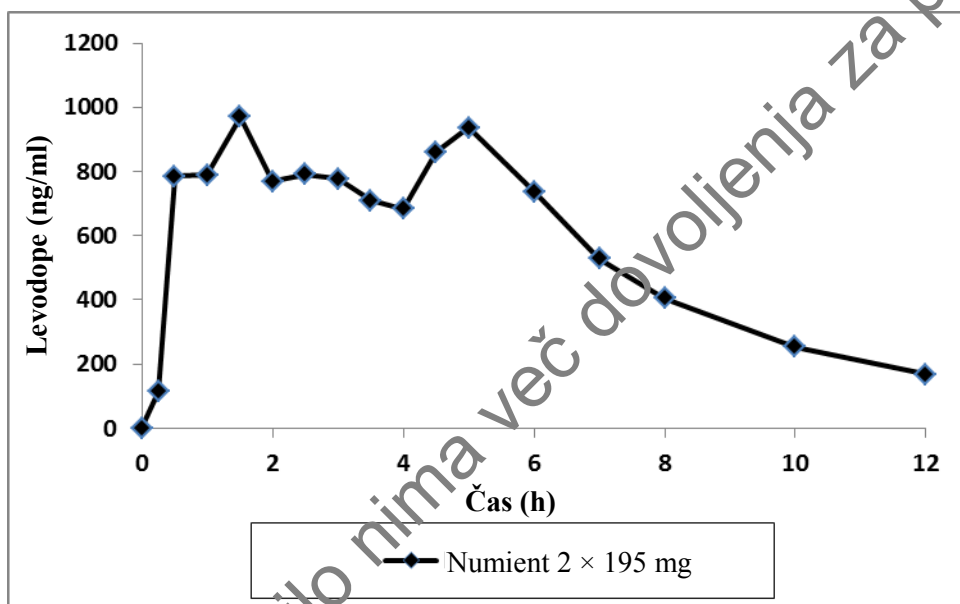
## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

#### *Levodope*

Farmakokinetiko zdravila Numient so ocenili po jemanju enkratnih odmerkov pri zdravih preizkušancih ter po jemanju enkratnih in večkratnih odmerkov pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Farmakokinetika enkratnih odmerkov pri zdravih odraslih preizkušancih po peroralnem zaužitju 2 kapsul zdravila Numient, ki je vsebovalo 195 mg levodope/48,75 mg karbidope, je prikazana na sliki 1.

Slika 1: Profili povprečja plazemske koncentracije levodope v času, pri 22 odraslih preizkušancih po enkratnem peroralnem odmerjanju 2 kapsul zdravila Numient s 195 mg levodope/48,75 mg karbidope



Pri bolnikih je bila biološka uporabnost levodope iz zdravila Numient približno 70-odstotna glede na zdravilo s takojšnjim sproščanjem, ki je vsebovalo levodopo/karbidopo. Pri primerljivih odmerkih je pri zdravilu Numient največja koncentracija levodope ( $C_{max}$ ) 30 % vrednosti pri zdravilu s takojšnjim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo. Ko je dosežena najvišja koncentracija po približno eni uri, se koncentracija v plazmi ohranja približno 4 do 5 ur, preden se začne manjšati. Največje koncentracije v plazmi so dosežene po približno 4,5 ure. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila farmakokinetika večkratnih odmerkov primerljiva s farmakokinetiko enkratnih odmerkov, tj. prišlo je do minimalnega kopičenja levodope iz zdravila s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo.

Po večkratnem odmerjanju pri bolnikih je zdravilo s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, zmanjšalo nihanja koncentracij levodope v plazmi z indeksom odstopanja koncentracije pred naslednjim odmerkom 1,5 in z minimalnim kopičenjem levodope.

### *Karbidopa*

Po peroralnem odmerjanju zdravila s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, je bila največja koncentracija dosežena po približno 3,5 ure. Biološka uporabnost karbidope iz tega zdravila je bila približno 50-odstotna glede na tablete levodope in karbidope s takojšnjim sproščanjem.

### Učinek hrane

Pri zdravih odraslih preizkušancih se je pri peroralnem zaužitju zdravila s prirejenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, po obroku z veliko maščobami in kalorijami vrednost  $C_{\max}$  levodope zmanjšala za 21 %, medtem ko je skupna absorpcija levodope ( $AUC_{\inf}$ ) bila podobna (13-odstotno povečanje) tisti, ki so jo opazili pri zaužitju na tešče. Zaužitje obroka z visoko vsebnostjo maščob in veliko kalorijami zamakne absorpcijo za največ 2 uri.

Po zaužitju vsebine trda kapsula s prirejenim sproščanjem, iztresene na majhno količino mehke hrane, kot je jabolčna kaša, sta bila hitrost in obseg absorpcije levodope podobna kot pri zaužitju na tešče.

Med levodope in nekaterimi aminokislinami obstaja kompeticija pri transportu, zato obroki z veliko vsebnostjo beljakovin lahko zmanjšajo absorpcijo levodope.

### Porazdelitev

#### *Levodope*

Levodope se v majhni meri veže na beljakovine v plazmi (10–30 %). Levodope prehaja krvno-možgansko pregrado prek transportnih beljakovin za velike ne-neuralne aminokisline.

#### *Karbidopa*

Vezava karbidope na beljakovine v plazmi je približno 36-odstotna. Karbidopa ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado v klinično pomembnih količinah.

### Biotransformacija

#### *Levodope*

Levodope se obsežno presnavlja v različne presnovke. Dve glavni presnovni poti sta dekarboksilacija z dopa-dekarboksilazo (DDC) in O-metilacija s katehol-O-metil-transferazo. Pri izločanju skozi ledvice je v urinu manj kot 10 % nespremenjene levodope. V prisotnosti karbidope je končna razpolovna doba levodope, aktivne komponente, ki deluje proti Parkinsonovi bolezni, približno 2 uri.

#### *Karbidopa*

Karbidopa se presnavlja v dva glavna presnovka:  $\alpha$ -metil-3-metoksi-4-hidroksifenilpropionsko kislino in  $\alpha$ -metil-3,4-dihidroksi-fenilpropionsko kislino. Ta presnovka se izločata predvsem z urinom, nespremenjena ali v obliki glukuronida. Pri izločanju skozi ledvice je v urinu manj kot 30 % nespremenjene karbidope. Končna razpolovna doba karbidope je približno 2 uri.

### Linearnost odmerka

Pri zdravilu Numient je pri razponu jakosti odmerkov levodope od 95 mg do 245 mg farmakokinetika karbidope in levodope sorazmerna z odmerkom.

### Ledvična okvara

Izločanje nespremenjene levodope skozi ledvice predstavlja samo približno 10 % očiščka. Zato ima lahko okvarjeno delovanje ledvic majhen potencialni učinek na izpostavitve levodope. Pri uporabi zdravila s spremenjenim sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

### Jetrna okvara

Študij farmakokinetike levodope in karbidope pri bolnikih z jetrno okvaro ni (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je pri dajanju zdravila s prirejenim sproščanjem sproščanjem, ki vsebuje levodopo/karbidopo, potrebna previdnost.

### Pediatrična populacija

Študij farmakokinetike levodope in karbidope v obliki zdravila Numient pri otrocih ni.

### Starejši bolniki

V farmakokinetičnih študijah, ki so jih izvedli pri bolnikih po enkratnih odmerkih zdravila Numient, se je sistemska izpostavitv levodope na splošno povečala s starostjo, tako da so vrednosti AUC bile v povprečju približno 15 % večje pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let) kot pri mlajših preizkušanih ( $< 65$  let).

### Spol

#### *Levodope*

Po enkratnem odmerku zdravila Numient pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo sta bili vrednosti AUC in  $C_{\max}$  levodope v plazmi večji pri ženskah kot pri moških (vrednost AUC je bila povprečno 37 % večja,  $C_{\max}$  pa 35 %). Te razlike je mogoče razložiti z manjšo telesno maso pri ženskah.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Levodopa ter kombinacije karbidope in levodope so povzročale visceralne in skeletne deformacije pri kuncih.

Pri študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri miših, podganah ali opicah z levodopo ali kombinacijo levodope in karbidope, niso opazili učinkov na razmnoževalne organe samcev ali samic. Opazili pa so, da levodopa blago vpliva na paritveno vedenje pri podganah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza  
manitol  
vinska kislina  
etilceluloza  
hipromeloza  
natrijev karboksimetilškrob  
natrijev lavrilsulfat  
povidon  
smukec  
kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata (1 : 1)

kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata (1 : 2)  
trietilcitrat  
premreženi natrijev karmeloizat  
magnezijev stearat

#### Ovoj kapsule

indigotin (E132)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

#### Črnilo

modro črnilo SB-6018  
šelak (E904)  
propilenglikol  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

90 dni po prvem odprtju.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprosojni, beli vsebniki iz polietilena velike gostote (HDPE) z zaporko na navoj iz polipropilena. Vsebnik vsebuje sušilo.

En vsebnik vsebuje 25, 100 ali 240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Numient 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/001 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/002 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/003 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/004 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/005 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/006 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/007 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/008 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/009 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/010 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/011 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/012 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. november 2015

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Central Pharma Contract Packing Limited  
Caxton Road, Bedford, Bedfordshire  
MK41 0XZ  
Velika Britanija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UCINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejete novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

Numient 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
levodopa/karbidopa

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 95 mg levodope in 23,75 mg karbidope (v obliki monohidrata).  
Ena kapsula vsebuje 145 mg levodope in 36,25 mg karbidope (v obliki monohidrata).  
Ena kapsula vsebuje 195 mg levodope in 48,75 mg karbidope (v obliki monohidrata).  
Ena kapsula vsebuje 245 mg levodope in 61,25 mg karbidope (v obliki monohidrata).

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem  
100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem  
240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Kapsule pogoltite cele in jih ne žvečite.

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

#### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po odprtju vsebnika uporabite zdravilo v 90 dneh.  
Odprto:

#### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

#### **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

#### **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Numient 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
EU/1/15/1044/001 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/002 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/003 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
EU/1/15/1044/004 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/005 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/006 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
EU/1/15/1044/007 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/008 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/009 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
EU/1/15/1044/010 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/011 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)  
EU/1/15/1044/012 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

#### **13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

#### **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

## 15. NAVODILA ZA UPORABO

## 16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

STEKLENICA/HDPE

### 1. IME ZDRAVILA

Numient 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
Numient 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem  
levodopa/karbidopa

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 95 mg levodope in 23,75 mg karbidope (v obliki monohidrata).  
Ena kapsula vsebuje 145 mg levodope in 36,25 mg karbidope (v obliki monohidrata).  
Ena kapsula vsebuje 195 mg levodope in 48,75 mg karbidope (v obliki monohidrata).  
Ena kapsula vsebuje 245 mg levodope in 61,25 mg karbidope (v obliki monohidrata).

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem  
100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem  
240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem

### 5. POSTOPEK IN POTRUPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
Kapsule pogoltnite cele in jih ne žvečite.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po odprtju vsebnika uporabite zdravilo v 90 dneh.

Odprto:

## **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

## **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

## **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Logotip družbe Amneal Pharma.

## **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Numient 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/001 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/002 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/003 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/004 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/005 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/006 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/007 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/008 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/009 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

Numient 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

EU/1/15/1044/010 (25 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/011 (100 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

EU/1/15/1044/012 (240 trdih kapsul s prirejenim sproščanjem)

## **13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

## **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

## **15. NAVODILA ZA UPORABO**

## **16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

**Numient 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem**

**Numient 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem**

**Numient 195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem**

**Numient 245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem**  
levodopa/karbidopa

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Numient in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Numient
3. Kako jemati zdravilo Numient
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Numient
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Numient in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Numient vsebuje dve različni učinkovini, imenovani levodopa in karbidopa v eni trdi kapsuli.

- Levodopa se v možganih spremeni v snov, imenovano »dopamin«. Dopamin pomaga izboljšati simptome Parkinsonove bolezni.
- Karbidopa spada v skupino zdravil, imenovanih »zaviralci dekarboksilaze aromatskih aminokislin«. Pomaga pri učinkovitejšem delovanju levodope, tako da upočasni njeno razgradnjo v telesu.

Zdravilo Numient se uporablja za izboljšanje simptomov Parkinsonove bolezni pri odraslih.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Numient

### Ne jemljite zdravila Numient:

- če ste alergični na levodopo, karbidopo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate glavkom z ozkim zakotjem (očesno bolezen);
- če imate feokromocitom (redki tumor nadledvične žleze);
- če jemljete določena zdravila za zdravljenje depresije [(neselektivne zaviralce monoaminoksidaze (zaviralce MAO)]. Ta zdravila morate prenehati jemati vsaj dva tedne pred začetkom jemanja zdravila Numient (glejte tudi poglavje »**Druga zdravila in zdravilo Numient**«);
- če ste kdaj imeli nevroleptični maligni sindrom (NMS – redko hudo reakcijo na zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje hudih duševnih motenj);
- če ste kdaj imeli netravmatsko rabdomiolizo (redko mišično bolezen).

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Numient se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate, ste kdaj imeli ali se pojavijo:

- napadi nenadnega spanca ali če ste včasih zelo zaspani;
- kakršna koli oblika duševne motnje, kot je psihoza;
- občutki depresije, samomorilne misli, ali če opazite nenavadne spremembe v svojem vedenju;
- tresenje, agitacija, zmedenost, povišana telesna temperatura, hiter srčni utrip ali močna nihanja krvnega tlaka, ali če opazite, da vaše mišice postanejo zelo toge ali da močno trzajo. Če se zgodi karkoli od naštetega, **takoj obvestite zdravnika**;
- bolezen oči, imenovana kronični glavkom s širokim zakotjem, saj bo morda treba prilagoditi odmerke zdravila in spremljati tlak v očeh;
- melanom ali sumljiva lezija na koži;
- srčna kap, težave z bitjem srca, težave s krvnim obtokom ali dihanjem;
- težave z ledvicami ali jetri;
- razjeda v trebuhu (razjeda dvanajstnika ali želodca);
- bolezen endokrinega (hormonskega) sistema;
- bronhialna astma;
- obsesivno vedenje;
- epileptični napadi;
- nizek krvni tlak ali omotica ob vstajanju;
- novi ali povečani nenormalni telesni gibi (diskinezije).

Če niste prepričani, ali kar koli od navedenega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Numient.

Če vam morajo opraviti kirurški poseg, povejte zdravniku, da uporabljate zdravilo Numient.

### Motnje nadzora impulzivnega vedenja

Povejte zdravniku, če opazite (sami ali to opazijo vaši svojci ali skrbniki), da se je pri vas pojavila potreba ali želja, da se vedete nenavadno ali se ne morete upreti nagonu, težnji ali skušnjavi, da storite nekaj, kar lahko škodi vam ali drugim. Tako vedenje se imenuje motnja nadzora impulzivnega vedenja in lahko vključuje čezmerno predajanje igram na srečo, čezmerno hranjenje ali zapravljanje, nenormalno visoko spolno slo ali več razmišljanja o spolnosti. Zdravnik bo morda moral znova oceniti vaše zdravljenje.

### Preiskave

Med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo levodopo/karbidopo, vam bodo morda morali izvajati preiskave delovanja srca, jeter, ledvic in krvnih celic. Če vam bodo odvzeli vzorec krvi ali urina, povejte zdravniku ali medicinski sestri, da jemljete zdravilo Numient. To je zato, ker to zdravilo lahko vpliva na rezultate nekaterih preiskav.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Numient pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Varnosti in učinkovitosti zdravila Numient pri otrocih, mlajših od 18 let, ni raziskana.

### **Druga zdravila in zdravilo Numient**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je zato, ker nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Numient.

Ne jemljite zdravila Numient, če ste v zadnjih 14 dneh vzeli zdravilo, imenovano »neselektivni zaviralec monoaminooksidaze« (MAO) za zdravljenje depresije. Ta zdravila vsebujejo izokarboksazid in fenelzin. Če to velja za vas, ne jemljite zdravila Numient in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Še zlasti morate obvestiti zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- druga zdravila proti Parkinsonovi bolezni, kot so »antihipergiki« (npr. orfenadrin in triheksifenidil), »selektivni zaviralci MAO tipa B« (npr. selegilin in razagilin) in »zaviralec katehol-O-metiltransferaze« (npr. entakapon);
- železov sulfat (ki se uporablja za zdravljenje anemije, ki je posledica nizkih ravni železa v krvi). Zaradi levodope/karbidope lahko telo težje uporabi železo. Zato ne jemljite hkrati zdravila Numient in nadomestkov železa ali nadomestkov vitaminov, ki vsebujejo železo. Kadar vzamete eno zdravilo, počakajte vsaj 2 do 3 ure, preden vzamete drugo;
- fenotiazini, kot so klorpromazin, promazin in prokloroperazin (uporabljajo se za zdravljenje duševnih bolezni);
- benzodiazepini, kot so alprazolam, diazepam in lorazepam, ki se uporabljajo za zdravljenje tesnobe;
- triciklični antidepresivi (TCA, uporabljajo se za zdravljenje depresije);
- papaverin (uporablja se za izboljšanje krvnega pretoka);
- zdravila proti povišanemu krvnemu pritisku (hipertenziji);
- fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov;
- izoniazid, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze;
- dopaminski agonisti, ki se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj, slabosti in bruhanja.

### **Zdravilo Numient skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Numient lahko jemljete s hrano ali brez nje. Vendar obroki z veliko vsebnostjo maščob ali zelo kalorični obroki upočasnijo absorpcijo levodope za dve uri. Če vaša prehrana vsebuje preveč beljakovin (mesa, jajc, mleka, sira), zdravilo Numient morda ne bo delovalo, kot bi moralo. Izogibajte se jemanju kapsul takrat, kadar zaužijete obrok z veliko maščobami ali beljakovinami.

## Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila Numient ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Kljub temu se vaš zdravnik lahko odloči, da vam bo predpisal zdravilo Numient, če pričakovane koristi zdravljenja odtehtajo morebitno tveganje za nerojenega otroka.

Ženske med zdravljenjem z zdravilom Numient ne smejo dojit.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Numient lahko povzroča somnolenco (čezmerno dremavost) in epizode nenadnega nastopa spanca. Zato ne smete voziti vozil ali opravljati dejavnosti (npr. upravljanje strojev), pri katerih bi zaradi zmanjšane zbranosti lahko prišlo do resnih poškodb ali smrti pri vas ali drugih ljudeh, dokler ponavljajoče se epizode nastopa spanca in somnolenca ne minejo.

## 3. Kako jemati zdravilo Numient

- Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko kapsul zdravila Numient morate vzeti vsak dan. Če nikoli prej niste jemali levodope, je običajni začetni odmerek zdravila Numient ena 95-miligramska kapsula trikrat na dan, tri dni. Glede na to, kako se odzivate na zdravljenje, lahko zdravnik po tem četrtni dan poveča odmerek.
- Če ste prej jemali levodopo, bo zdravnik določil ustrezen režim začetnega odmerjanja na podlagi vašega trenutnega odmerka levodope.
- Zdravilo Numient je treba jemati približno vsakih 6 ur in ne več kot 5-krat na dan.
- Kapsulo vzemite s kozarcem vode. **Kapsule morate pogoltniti cele. Kapsul ne smete zlomiti, zdrobiti ali jih žvečiti.**
- Če ne morete pogoltniti cele kapsule, lahko to zdravilo vzamete tudi tako, da kapsulo previdno odprete in celotno vsebino iztisnete na majhno količino (npr. 2 žlici) mehke hrane, na primer jabolčne kaše, jogurta ali pudinga. Zmesi zdravila in hrane ne segrevajte in ne vsipajte vsebine kapsule na vročo hrano. Celotno zmes zdravila in hrane pogoltnite takoj in brez žvečenja. Zmesi ne smete shraniti za prihodnjo uporabo.
- Kapsule jemljite v rednih presledkih, skladno z zdravnikovimi navodili.
- Ne spreminjajte ure, ob kateri jemljete kapsule, in ne jemljite nobenih drugih zdravil proti Parkinsonovi bolezni, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Kapsul zdravila Numient ne smete jemati v presledkih, krajših od 4 ur.
- Zdravilo Numient lahko jemljete s hrano ali brez nje. Izogibajte se jemanju kapsul skupaj z obroki, bogatimi z maščobami ali beljakovinami, saj to upočasni čas, potreben, da zdravilo začne delovati.
- Če mislite, da je učinek zdravila Numient premočan ali prešibak, ali če se pojavijo neželeni učinki, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Glede na to, kako se odzivate na zdravljenje, lahko zdravnik po tem poveča ali zmanjša odmerek in spremeni pogostnost jemanja zdravila.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Numient, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Numient, kot bi smeli (ali je kdo nehote zaužil zdravilo Numient), takoj obvestite zdravnika ali farmacevta. V primeru prevelikega odmerka se boste morda počutili zmedeno ali vznemirjeno, vaš srčni utrip je pa lahko počasnejši ali hitrejši kot sicer.

### **Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Numient**

Vzemite ga takoj, ko se spomnite, razen če je že skoraj čas, da vzamete naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Preostale odmerke vzemite ob pravilnem času.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Numient**

Ne prenehajte jemati zdravila Numient in ne spremenite odmerka, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom, tudi če se počutite boljše.

### **Ne prenehajte nenadno jemati zdravila Numient**

To lahko povzroči težave z mišicami, povišano telesno temperaturo ali spremembe duševnega stanja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se med jemanjem zdravila Numient pojavijo kateri koli izmed naštetih simptomov, **takoj obvestite zdravnika:**

- krvavitve v želodcu ali črevesju, ki jih lahko vidite kot kri v blatu ali temnejše blato;
- alergijska reakcija, katere znaki lahko vključujejo koprivnico, srbenje, izpuščaj in otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla. To lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju;
- mišice postanejo zelo toge ali močno trzajo, se tresete, ste vznemirjeni, zmedeni, imate povišano telesno temperaturo, pospešen srčni utrip ali velika nihanja krvnega tlaka. To so lahko simptomi nevroleptičnega malignega sindroma (NMS, redke hude reakcije na zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni osrednjega živčevja) ali rabdomiolize (redke hude mišične bolezni).

Drugi možni neželeni učinki:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- siljenje na bruhanje (navzea).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje telesne mase;
- slisanje ali videnje stvari, ki niso resnične, depresija, tesnoba, somnolenca (čezmerna dremavost), težave pri nastopu in/ali vzdrževanju spanja, nenormalne sanje, zmedenost, motnje spomina in mišljenja;
- sukanje in ponavljajoči se gibi ali nenormalna drža, ki je posledica nehotenega krčenja mišic (distonija), nenormalni nehoteni gibi (diskinezija), fenomen vklopa in izklopa (čas, ko zdravilo deluje, nato pa preneha nadzorovati simptome), poslabšanje Parkinsonove bolezni, nenormalna hoja, omotica, čezmerna dremavost, občutek zbadanja ali mravljinčenja v rokah in/ali nogah, tresenje, glavobol;
- neenakomeren srčni utrip;

- visok krvni tlak, nenormalno nizek krvni tlak pri vstajanju;
- zasoplost;
- bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja, suha usta, bruhanje
- vročinski oblivi, pretirano znojenje, izpuščaj;
- Mišični krči
- padci;
- otekanje rok in/ali nog;
- bolečine v prsnem košu, ki niso posledica bolezni srca;
- izguba moči, utrujenost.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100bolnikov)

- melanom (vrsta kožnega raka);
- anemija (majhno število rdečih krvničk);
- zmanjšan apetit, povečana telesna masa;
- psihotična epizoda, vznemirjenost;
- motnja nadzora impulzivnega vedenja (glejte spodaj);
- epizode nenadnega nastopa spanca, sindrom nemirnih nog (neprijeten občutek v nogah s potrebo, da bi jih premikali), težave pri odpiranju ust, epileptični napadi;
- dvojni vid, razširjene zenice, zamegljen vid;
- razbijanje srca;
- omedlevanje, krvni strdek ali vnetje v krvni žili;
- krvavitve v želodcu ali črevesu, razjede v želodcu, težave pri požiranju, prebavne težave, nenavaden okus v ustih, pekoč občutek na jeziku, čezmerni vetrovi (flatulenca);
- alergijska reakcija, ki lahko vključuje koprivnico, srbenje, izpuščaj, otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, težave pri dihanju ali požiranju, srbenje;
- nezmožnost uriniranja;
- splošno slabo počutje;
- povišane ravni sladkorja, sečne kisline in/ali jetrnih encimov v krvi;
- nenormalni rezultati testov delovanja ledvic in/ali kri v urinu.

Pojavijo se lahko tudi naslednji neželeni učinki

- nezmožnost, da bi se uprli težnji, da storite nekaj, kar lahko škodi vam ali drugim, kar lahko vključuje:
  - močno željo po igranju iger na srečo, kljub resnim posledicam za vas in vašo družino;
  - spremenjeno ali povečano zanimanje za spolnost in vedenje, ki posebno skrbi vas ali druge, npr. povečana spolna sla;
  - nenadzorovano povečano nakupovanje ali zapravljanje;
  - prenajedanje (če pojedete velike količine hrane v kratkem času) ali kompulzivno hranjenje (če pojedete več kot običajno in več, kot je treba za potešitev lakote).

**Svojemu zdravniku povejte, če se pri vas pojavi tako vedenje, z njim se boste pogovorili, kako obravnavati ali zmanjšati te simptome.**

Poročali so tudi o naslednjih neželenih učinkih, vendar verjetnost, da se bodo pojavili, ni znana:

- majhno število krvnih celic (levkocitov, trombocitov);
- zloraba nekaterih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni;
- poskus samomora, občutek dezorientiranosti, povečani spolni občutki;
- hudo dolgotrajno nenormalno premikanje oči, Hornerjev sindrom (povešanje vek, majhne zenice in zmanjšano znojenje na eni strani obraza), trzanje vek;
- nenormalen vzorec dihanja
- čezmerna količina sline ali temna slina, škrtanje z zobmi, kolcanje;
- izguba las, izpuščaj (vključno s hudim izpuščajem, imenovanim Henoch-Schönleinova purpura), temen znoj.

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Numient

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na steklenici poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Po odprtju steklenice uporabite zdravilo v 90 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Numient

- Zdravilni učinkovini v zdravilu Numient sta levodopa in karbidopa.
  - Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem jakosti 95 mg/23,75 mg vsebuje 95 mg levodope in 23,75 mg karbidope (v obliki monohidrata)
  - Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem jakosti 145 mg/36,25 mg vsebuje 145 mg levodope in 36,25 mg karbidope (v obliki monohidrata)
  - Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem jakosti 195 mg/48,75 mg vsebuje 195 mg levodope in 48,75 mg karbidope (v obliki monohidrata)
  - Ena trda kapsula s prirejenim sproščanjem jakosti 245 mg/61,25 mg vsebuje 245 mg levodope in 61,25 mg karbidope (v obliki monohidrata)
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, manitol, vinska kislina, etilceluloza, hipromeloza, natrijev karboksimetilškrob, natrijev lavrilsulfat, povidon, smukec, kopolimeri metakrilne kisline in metilmetakrilata (1 : 1), kopolimeri metakrilne kisline in metilmetakrilata (1 : 2), trietilcitrat, premreženi natrijev karmozelat in magnezijev stearat.
- Sestavine ovoja trde kapsule so indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171) in želatina.
- Sestavine črnila so modro črnilo SB-6018, šelak (E904), propilenglikol in indigotin (E132).

### Izgled zdravila Numient in vsebina pakiranja

Zdravilo Numient je trda kapsula s prirejenim sproščanjem.

#### 95 mg/23,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 18 × 6 mm z belim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »95« z modrim črnilom.

#### 145 mg/36,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 19 × 7 mm s svetlo modrim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »145« z modrim črnilom.

195 mg/48,75 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 24 × 8 mm z rumenim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »195« z modrim črnilom.

245 mg/61,25 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem

Velikosti 23 × 9 mm z modrim telesom in modrim pokrovčkom, z vtisnjenima oznakama »IPX066« in »245« z modrim črnilom.

Kapsule zdravila Numient so pakirane v plastične vsebnike s sušilnim sredstvom in plastično zaporko; na voljo so v vsebnikih po 25, 100 ali 240 trdih kapsul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Izdelovalec**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet