

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Numient 95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

Varje kapsel med modifierad frisättning innehåller 95 mg levodopa och 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)

145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

Varje kapsel med modifierad frisättning innehåller 145 mg levodopa och 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)

195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

Varje kapsel med modifierad frisättning innehåller 195 mg levodopa och 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)

245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

Varje kapsel med modifierad frisättning innehåller 245 mg levodopa och 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel med modifierad frisättning, hård

95 mg/23,75 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Vit stomme och blå hylsa 18 × 6 mm, märkt med "IPX066" och "95" i blått bläck.

145 mg/36,25 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Ljusblå stomme och blå hylsa 19 × 7 mm, märkt med "IPX066" och "145" i blått bläck.

195 mg/48,75 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Gul stomme och blå hylsa 24 × 8 mm, märkt med "IPX066" och "195" i blått bläck.

245 mg/61,25 mg kapsel med modifierad frisättning, hård

Blå stomme och blå hylsa 23 × 9 mm, märkt med "IPX066" och "245" i blått bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av vuxna patienter med Parkinsons sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Numient rekommenderas att doseras oralt, ca var 6:e timme. Dosering av detta läkemedel mer än 5 gånger per dag rekommenderas inte.

Varje kapselstyrka kan användas ensamt eller i kombination med andra kapselstyrkor, beroende på klinisk effekt. Användning av detta läkemedel i kombination med andra läkemedel som innehåller levodopa har inte studerats.

Dosrekommendationer bör följas vid initiering av behandlingen och anpassas enligt kliniskt svar.

Initial dos och titrering för levodopa-naiva patienter

Startdosen är en kapsel som innehåller 95 mg levodopa och 23,75 mg karbidopa tre gånger dagligen under de första tre dagarna. Detta kan ökas till en dos av en hård kapsel med modifierad frisättning, som innehåller 145 mg levodopa och 36,25 mg karbidopa tre gånger dagligen från Dag 4 av behandlingen.

Ytterligare ökningar bör individualiseras baserat på kliniskt svar. Den dagliga dosen måste bestämmas genom försiktig titrering. Patienter bör bibehållas på den lägsta dos som krävs för att uppnå symptomatisk kontroll och för att minimera biverkningar såsom dyskinesi och illamående.

Det finns begränsad erfarenhet med en total daglig dos på mer än 1 170 mg levodopa när det administreras till levodopa-naiva patienter.

Överföra patienter från andra läkemedel av typen levodopa/dopadekarboxylas (DDC) hämmare (karbidopa eller benserazid) med omedelbar frisättning till Numient

Till följd av Numients farmakokinetiska egenskaper kan doserna och doseringsfrekvenserna för Numient inte direkt bytas ut mot de som gäller för andra läkemedel av typen levodopa/DDC-hämmare med omedelbar frisättning (se avsnitt 5.2).

När patienter initialt överförs från läkemedel av typen levodopa/DDC-hämmare med omedelbar frisättning till Numient rekommenderas riktlinjerna för doseringskonvertering som anges i tabell 1 för initial dosering.

Tabell 1: Riktlinjer för initial överföring från läkemedel av typen levodopa/DDC-hämmare med omedelbar frisättning (IR) till Numient hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Total daglig dos av levodopa för levodopa/DDC-hämmare med omedelbar frisättning (mg)	Initial total daglig dos av Numient (levodopa i mg)	Rekommenderad initial dos av Numient
400 till 549	855	3 hårda kapslar 95 mg/23,75 mg tre gånger dagligen
550 till 749	1 140	4 hårda kapslar 95 mg/23,75 mg tre gånger dagligen
750 till 949	1 305	3 hårda kapslar 145 mg/36,25 mg tre gånger dagligen
950 till 1 249	1 755	3 hårda kapslar 195 mg/48,75 mg tre gånger dagligen
≥ 1 250	2 340	4 hårda kapslar 195 mg/48,75 mg tre gånger dagligen
	2 205	3 hårda kapslar 245 mg/61,25 mg tre gånger dagligen

När patienter initialt överförs från levodopa/DDC-hämmare med omedelbar frisättning plus katekol-O-metyltransferas (COMT)-hämmare (t.ex. entacapon) till Numient rekommenderas de riktlinjer för doseringskonvertering som anges i tabell 2 för initial dosering.

Tabell 2: Riktlinjer för initial överföring från levodopa/DDC-hämmare med omedelbar frisättning plus katekol-O-metyltransferas (COMT)-hämmare (t.ex. entacapon) till Numient hos patienter med Parkinsons sjukdom

Total daglig dos av levodopa (mg) vid levodopa/DDC-hämmare/entacapon	Initial total daglig dos av Numient (levodopa i mg)	Rekommenderad initial dos av Numient
400 till 549	1 140	4 hårda kapslar 95 mg/23,75 mg tre gånger dagligen
550 till 749	1 470	2 hårda kapslar 245 mg/61,25 mg tre gånger dagligen
750 till 949	1 755	3 hårda kapslar 195 mg/48,75 mg tre gånger dagligen
950 till 1 249	2 205	3 hårda kapslar 245 mg/61,25 mg tre gånger dagligen
≥ 1 250	2 940	4 hårda kapslar 245 mg/61,25 mg tre gånger dagligen

När patienter överförs från läkemedel av typen levodopa/DDC-hämmare till Numient bör dosen justeras för att upprätthålla tillräcklig symptomatisk kontroll. Doseringsfrekvensen kan ändras från tre gånger om dagen till högst fem gånger om dagen om tillräcklig symptomatisk kontroll inte observeras. I studier av patienter med framskriden Parkinsons sjukdom finns begränsade data med användning av Numient i doser med över 2 450 mg levodopa och 612,5 mg karbidopa.

Den slutliga totala dagliga dosen av levodopa från Numient är ca dubbelt så stor som av den slutliga totala dagliga dosen av levodopa från tabletter med omedelbar frisättning, medan den slutliga totala

dagliga dos av levodopa från Numient är ca tre gånger den slutliga, totala, dagliga dosen av levodopa från kombinationen av levodopa/DDC-hämmare/entacapon.

Överföra patienter specifikt från andra läkemedel av typen levodopa/DDC-hämmare med modifierad frisättning till Numient

För patienter som för närvarande behandlas med andra läkemedel av typen levodopa/DDC-hämmare med modifierad frisättning finns begränsad information om omvandling till Numient. Den initiala totala dagliga dosen av Numient, som beskrivs i Tabell 1 ovan, måste eventuellt minskas med ca 30 % för patienter som överförs specifikt från läkemedel av typen levodopa/DDC-hämmare med modifierad frisättning till Numient.

Underhållsbehandling

Eftersom Parkinsons sjukdom är progressiv, rekommenderas periodiska, kliniska utvärderingar. Behandlingen bör vara individualiserad och anpassas för varje patient enligt önskat behandlingssvar.

Tillägg av andra läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom

Levodopa/karbidopa med modifierad frisättning kan användas tillsammans med andra läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom. Dosjusteringar kan dock krävas (se avsnitt 4.5).

Behandlingsavbrott

Sporadiska fall av ett symtomkomplex som liknar neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) har förknippats med dosminskningar och utsättande av läkemedel som innehåller levodopa/karbidopa. Patienterna bör övervakas noggrant om abrupt minskning eller utsättande av levodopa/karbidopa-läkemedlet med modifierad frisättning krävs, särskilt om patienten får antipsykotika (se avsnitt 4.4).

Om allmän anestesi krävs, kan man fortsätta med levodopa/karbidopa-läkemedlet med modifierad frisättning så länge patienten får ta orala läkemedel. Om behandlingen avbryts temporärt, bör den vanliga dosen ges så snart patienten kan ta orala läkemedel.

Äldre

Ingen dosjustering av levodopa/karbidopa-läkemedlet med modifierad frisättning krävs för äldre patienter.

Försämrad njurfunktion

Effekten av njurfunktion på levodopa/karbidopa-clearance är begränsad (se avsnitt 5.2). Numient har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det rekommenderas att Numient administreras med försiktighet till patienter med allvarlig njursjukdom (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Numient har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas att detta läkemedel administreras med försiktighet till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Numient hos barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Numient bör administreras med ett glas vatten och kan tas med eller utan mat. En kaloririk måltid med hög fetthalt fördröjer absorptionen av levodopa med två timmar. Dessutom kan proteinrika måltider försämra kliniskt svar genom att minska absorptionen av levodopa (se avsnitt 4.5). Därför bör Numient inte tas tillsammans med proteinrika måltider. Den hårda kapseln med modifierad frisättning ska sväljas hel, och inte tuggas eller krossas, för att bibehålla levodopa/karbidopa-läkemedlets effekt av modifierad frisättning. Alternativt, kan detta läkemedel ges, för patienter som har svårt att svälja en kapsel, genom att försiktigt öppna kapseln och strö hela innehållet på en liten mängd (t.ex. 2 matskedar) mjuk mat som t.ex. äppelmos, yoghurt eller gröt. Blandningen med läkemedel/mat bör sväljas fullständigt och omedelbart utan att tuggas och bör inte förvaras för framtida bruk. Det kan inte uteslutas att uppvärmning kan ändra läkemedlets egenskaper. Därför bör läkemedlet inte värmas upp eller tillsättas till varm mat.

Produkter som innehåller järnsulfat bör administreras separat från levodopa/karbidopa, med längsta möjliga tidsintervall mellan administreringar (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Trångvinkelglaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administration med icke-selektiva monoaminoxidas- (MAO)-hämmare. Dessa hämmare måste sättas ut minst två veckor innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.5).
- Tidigare anamnes på neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) och/eller icke- traumatisk rabdomyolys.

4.4 Varningar och försiktighet

CNS-effekter och mentala störningar

Somnolens och episoder av plötsligt insomnande

Levodopa har associerats med somnolens och episoder med plötsligt insomnande (se avsnitt 4.7). I mycket sällsynta fall har plötslig insomning under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan medvetenhet eller varningssignaler, rapporterats. Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet när de kör bil eller använder maskiner under behandlingen (se avsnitt 4.7). Patienter som upplevt sömnhet och/ eller en episod med plötsligt insomnande måste avstå från att framföra fordon och använda maskiner. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas.

Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)

Sporadiska fall av ett symptomkomplex som liknar NMS har rapporterats i samband med dosminskning eller utsättande av levodopa/karbidopa-läkemedel. NMS är ett livshotande syndrom som kännetecknas av feber eller hypertermi, och kan associeras med rabdomyolys. Neurologiska fynd, inklusive muskelstelhet, ofrivilliga rörelser, förändrat medvetande, ändringar i psykiskt tillstånd; andra störningar, såsom autonom dysfunktion, takykardi, takypné, svettningar, hyper- eller hypotension; laboratoriefynd såsom förhöjt kreatinfosfokinas, leukocytos, myoglobinuri och ökat serummyoglobin har rapporterats. Patienter måste därför övervakas noga när dosen av levodopa/karbidopa minskas plötsligt eller avbryts, särskilt om patienten får antipsykotika (se avsnitt 4.2).

Mentala störningar

Patienter kan uppleva nya eller försämrade förändringar av psykiskt tillstånd och beteende, som kan vara svåra, inklusive psykosliknande och suicidalt beteende under behandling med levodopa eller efter dosen av levodopa har satts in eller ökats. Detta onormala tänkande och beteende kan bestå av en eller flera av en mängd olika manifestationer inklusive ångest, depression, paranoidea självmordstankar, vanföreställningar, hallucinationer, förvirring, psykosliknande beteende, desorientering, aggressivt beteende, agitation och delirium.

Patienter med en större psykotisk störning eller en anamnes på psykotisk sjukdom måste behandlas försiktigt med levodopa/karbidopa på grund av risken för att förvärra psykosen. Dessutom kan vissa läkemedel som används för att behandla psykos förvärra symtomen vid Parkinsons sjukdom och kan minska effekten av levodopa/karbidopa. Samtidig användning av antipsykotika bör övervakas noggrant för försämring av Parkinsons motoriska symtom, särskilt när D2-receptorantagonister används (se avsnitt 4.5).

Impulskontrollsjukdomar

Patienterna bör övervakas regelbundet för utveckling av impulskontrollsjukdomar. Patienter och vårdgivare bör uppmärksammas om beteendemässiga symtom på impulskontrollsjukdomar, inklusive patologiskt spelande, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässig spendering eller shopping, hetsätning och tvångsmässigt ätande, och dopamindysregleringssyndrom kan förekomma hos patienter som behandlats med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa. Översyn av behandlingen rekommenderas om sådana symtom utvecklas.

Dyskinesi

Läkemedels-produkter som innehåller levodopa orsakar dyskinesi som kan kräva justering av behandlingen. Karbidopa gör att mer levodopa kan nå hjärnan och mer dopamin bildas, vilket ökar risken för vissa CNS-reaktioner inklusive dyskinesi. Det rekommenderas att övervaka patienter för uppkomst och utveckling av dyskinesi och att justera doserna av levodopa/karbidopa i enlighet med detta.

Ortostatisk hypotension

Levodopa/karbidopa kan orsaka ortostatisk hypotension. Levodopa/karbidopa bör användas med försiktighet vid samtidig användning av läkemedel som kan orsaka ortostatisk hypotension, t.ex. blodtryckssänkande läkemedel.

Glaukom

Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas försiktigt med levodopa/karbidopa, förutsatt att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noggrant för förändringar i ögontryck under behandlingen.

Melanom

Epidermiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom löper en högre risk (2- till ca 6-faldigt högre) för att utveckla melanom än den allmänna populationen. Det är oklart om den ökade risken som observerats berodde på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer, såsom läkemedel som används för att behandla Parkinsons sjukdom.

Av de skäl som anges ovan, rekommenderas patienter och förskrivande läkare att ofta och regelbundet övervaka för melanom vid användning av levodopa/karbidopa, särskilt hos patienter med misstänkta, odiagnostiserade hudlesioner eller anamnes på melanom. Regelbundna hudundersökningar, som utförs av lämpligt kvalificerade personer (t.ex. hudläkare), rekommenderas.

Laboratorietester

Sänkta hemoglobin- och hematokritvärden har observerats vid långvarig behandling med levodopa/karbidopa. Periodisk utvärdering av lever-, hematopoetisk, kardiovaskulär och njurfunktion rekommenderas under långvarig behandling.

Levodopa-/karbidopa-preparat kan ge ett falskt positivt testresultat för ketonkroppar, om en teststicka används för att fastställa eventuell ketonuri. Denna reaktion ändras inte vid kokning av urinprovet. Falskt negativa resultat kan erhållas efter användning av glukosoxidasmetoder för glukosuri.

Speciella populationer

Levodopa/karbidopa bör administreras med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig kardiovaskulär eller lungsjukdom, bronkialastma, njur-, lever- eller endokrin sjukdom eller anamnes på magsår (på grund av risken för övre gastrointestinal blödning) och anamnes på konvulsioner.

Försiktighet bör iakttas vid administrering av levodopa/karbidopa till patienter med anamnes på hjärtinfarkt, som har kvarstående förmaks-, nodal eller ventrikulär arytmi. Hos sådana patienter bör hjärtfunktionen övervakas, framför allt under initial dosjustering.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Monoaminoxidashämmare

Icke-selektiva Monoaminoxidashämmare måste sättas ut minst två veckor innan behandling påbörjas med levodopa/karbidopa-läkemedlet med modifierad frisättning (se avsnitt 4.3).

Numient kan tas samtidigt med den rekommenderade dosen av en MAO-hämmare, som är selektiv för MAO-hämmare typ B, t.ex. selegilin och rasagilin. Det finns en erkänd läkemedelsinteraktion mellan levodopa och MAO-hämmare typ B som förstärker levodopas effekter. Kombinationen kan vara förknippad med allvarlig ortostatisk hypotension.

Dosen av levodopa måste eventuellt minskas när en MAO-hämmare selektiv för typ B också tas. Patienter bör bibehållas på den lägsta dosen som krävs för att uppnå symtomatisk kontroll och för att minimera biverkningar.

Dopamin D2-receptorantagonister, bensodiazepiner och isoniazid

Dopamin D2-receptorantagonister (t.ex. fentiaziner, butyrofenoner, risperidon), bensodiazepiner och isoniazid kan minska behandlingseffekterna av levodopa. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med levodopa/karbidopa bör övervakas noggrant för uteblivet behandlingssvar.

Tricykliska antidepressiva läkemedel

Det har förekommit sällsynta rapporter om biverkningar, inklusive hypertension och dyskinesi, följt av samtidig användning av tricykliska antidepressiva läkemedel och levodopa/karbidopa.

Antihypertensiva läkemedel

Symtomatisk postural hypotension har förekommit när patienter som redan behandlas med vissa antihypertensiva läkemedel får kombinationer av levodopa och en dekarboxylashämmare som tillägg. Dosjustering av det/de antihypertensiva läkemedlet/läkemedlen kan krävas under titreringsfasen av behandlingen med levodopa/karbidopa med modifierad frisättning.

Antikolinergika

Antikolinerga läkemedel fungerar synergistiskt med levodopa, för att förbättra tremor. Samtidig användning kan dock orsaka en försämring av ofrivilliga motoriska störningar. Antikolinerga läkemedel kan försämma effekten av levodopa, på grund av en fördröjd absorption. Dosjustering av levodopa kan behövas.

Fenytoin och papaverin

Det har förekommit sällsynta rapporter att de positiva effekterna av levodopa vid Parkinsons sjukdom reverseras av fenytoin och papaverin. Patienter som tar dessa läkemedel med levodopa/karbidopa bör övervakas noggrant för uteblivet behandlingssvar.

COMT-hämmare

Effekten av samtidig administrering av detta levodopa/karbidopa-läkemedel med modifierad frisättning och COMT-hämmare såsom entacapon har inte studerats. Tillägg av entacapon till levodopa/karbidopa har visat sig öka levodopas biotillgänglighet med 30 %. Dosen av levodopa/karbidopa med modifierad frisättning kan behöva minskas med samtidig användning av COMT-hämmare.

Järnsalter

Samtidig administrering av levodopa/karbidopa och järnsalter eller multivitaminer som innehåller järnsalter bör göras med försiktighet. Järnsalter kan bilda kelater med levodopa och karbidopa. Produkter som innehåller järnsulfat och levodopa/karbidopa bör administreras separat, med längsta möjliga tidsintervall mellan administreringar (se avsnitt 4.2).

Alkoholinteraktion

Samtidig administrering in vivo av Numient med upp till 40 % volymalkohol (v/v) ledde inte till dosdumpning av levodopa eller karbidopa.

Födoämnesinteraktion

Hos friska vuxna minskade oral administrering av Numient efter en kaloririk måltid med hög fetthalt levodopa C_{max} med 21 %, medan den totala absorptionen av levodopa (AUC_{inf}) var liknande (13 % ökning) den som observerats i fastande tillstånd (se avsnitt 5.2). Administrering tillsammans med en kaloririk måltid med hög fetthalt fördröjer absorptionen av levodopa med upp till 2 timmar (se avsnitt 4.2).

Efter administrering av innehållet i den hårda kapseln med modifierad frisättning strött över en liten mängd (t.ex. 2 matskedar) mjuk mat, såsom äppelmos, yoghurt eller gröt, var frekvensen och omfattningen av absorption av levodopa liknande den som observerats i fastande tillstånd.

Levodopa konkurrerar med vissa aminosyror för transport, varför proteinrika måltider kan försämma absorptionen av levodopa.

Effekten av levodopa och karbidopa på metabolismen av andra läkemedel

Inhibitions- eller induktionseffekter av levodopa och karbidopa har inte undersökts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från användning av levodopa/karbidopa hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Numient rekommenderas inte under graviditeten och hos kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel, såvida inte fördelarna för modern uppväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Karbidopa utsöndras i råttmjölk, men det är inte känt huruvida karbidopa eller dess metaboliter passerar över i human bröstmjölk. I en studie av en ammande mamma med Parkinsons sjukdom rapporterades utsöndring av levodopa i bröstmjölk. Det finns otillräcklig information om effekterna av levodopa/karbidopa eller dess metaboliter hos nyfödda barn/spädbarn. Amning ska avbrytas under behandling med Numient.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av levodopa eller karbidopa på mänsklig fertilitet. Effekter av levodopa på fertilitet utvärderades i musstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levodopa kan ha en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vissa biverkningar, såsom sömnhet och yrsel, som har rapporterats med levodopa/karbidopa-läkemedel med modifierad frisättning, kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Patienter som behandlas med detta levodopa/karbidopa-läkemedel med modifierad frisättning och uppvisar somnolens och/eller episoder med plötsligt insomnande, ska informeras om att avstå från bilkörning eller aktiviteter där sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller dödsfall (t. ex. vid användning av maskiner), tills dess att sådana återkommande episoder eller somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Numient var illamående, som förekom hos ca 12 % av alla patienter; yrsel, huvudvärk och dyskinesi, som var och en förekom hos ca 8 % av alla patienter; och sömnlöshet, som förekom hos ca 6 % av alla patienter. Allvarliga episoder med gastrointestinal blödning (mindre vanlig) och allergiska ödem (mindre vanlig) rapporterades i kliniska studier med Numient. Ett symptomkomplex som liknar neuroleptiskt malignt syndrom och rabdomyolys kan uppstå med levodopa/karbidopa-läkemedel, även om inga fall har identifierats i kliniska studier med Numient.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningarna anges nedan enligt organsystem (SOC) och frekvens (Tabell 3). Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar anges i ordningsföljd enligt minskande svårighetsgrad, inom varje frekvenskategori.

Tabell 3. Biverkningar

	Biverkningar som observerats under den kliniska utvecklingen av Numient			
Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens ^{a)}
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Melanom (se avsnitt 4.4)	
Blodet och lymfsystemet			Anemi	Agranulocytos, trombocytopeni, leukopeni
Metabolism och nutrition		Viktninskning	Minskad aptit, viktökning	
Psykiska störningar		Kognitiv svikt, förvirringstillstånd, hallucination, depression (se avsnitt 4.5), ångest, onormala drömmar, sömnlöshet	Psykotisk episod, impulskontrollsvikt (se avsnitt 4.4), agitation	Självmodsförsök (se avsnitt 4.4), desorientering, dopaminergiskt dysregleringssyndrom, eufori, ökad libido
Centrala och perifera nervsystemet		Dystoni, på och av-fenomen, dyskinesi, somnolens, gångstörning, trassel, försämring av Parkinsons sjukdom, parestesi, huvudvärk, tremor	Konvulsioner, plötsligt insomnande (se avsnitt 4.4), trismus, "Restless legs"- (Rastlösa ben) syndrom	Neuroleptiskt malignt syndrom (se avsnitt 4.3 och 4.4), ataxi
Ögon			Dimsyn, dubbelseende, mydriasis,	Okulogyriska kriser, aktivering av latent Horner's syndrom, blefarospasm
Hjärtat		Hjärtrytmrubbningar ^{b)} (se avsnitt 4.4)	Palpitationer	
Blodkärl		Ortostatisk hypotension (se avsnitt 4.4 och 4.9), hypertension (se avsnitt 4.5)	Synkope, tromboflebit	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné		Onormalt andningsmönster, heshet
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, kräkningar	Gastrointestinal blödning, magsår (se avsnitt 4.4), dysfagi, dyspepsi, dysgeusi, glossodyn, flatulens	Mörk saliv, bruxism, hicka, sialorré
Hud och subkutan vävnad		Värmevallningar, hyperhidros, utslag (se avsnitt 4.3)	Allergiskt ödem, pruritus (se avsnitt 4.3)	Henoch-Schönlein purpura, urtikaria (se avsnitt 4.3),

	Biverkningar som observerats under den kliniska utvecklingen av Numient			
Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens ^{a)}
				håravfall, exantem, mörk svett
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer		
Njurar och urinvägar			Urinretention	Mörk urin, urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Fall, perifert ödem, icke-kardiell bröstsmärta, asteni, trötthet	Allmän sjukdomskänsla	
Undersökningar			Förhöjt ASAT, ALAT, LDH, bilirubin, blodsocker, kreatinin, mjönsyra; sänkta hemoglobin- och hematokritvärden; blod i urinen	Förhöjt blodurea, alkaliskt fosfat; positivt Coombs-test; leukocyter och bakterier i urinen

a) Biverkningar som inte observerats i den kliniska utvecklingen av Numient, men som har rapporterats för andra levodopa/karbidopa-läkemedel.

b) Kombinerad term som omfattar förmaksflimmer, förmaksfladder, atrioventrikulärt block, grenblock, sick-sinus-syndrom, bradykardi och takykardi.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Plötsligt insomnande

Numient associeras med somnolens och har mycket sällan associerats med överdriven somnolens under dagtid och episoder av plötsligt insomnande.

Impulskontrollsjukdomar

Patologiskt spelande, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande eller shopping, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlats med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa (se avsnitt 4.4).

Laboratorievärden

Fall av felaktigt diagnostiserad feokromocytom hos patienter som får levodopa/karbidopa-behandling har rapporterats mycket sällan. Försiktighet bör iaktas vid tolkning av nivåer av katekolaminer och dess metaboliter i plasma och urin hos patienter som får levodopa eller levodopa/carbidopa-behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det **nationella rapporteringssystemet** listat i [Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Akuta symtom på överdosering av levodopa/DDC-hämmare kan förväntas uppstå från dopaminergisk överstimulering. Doser på några gram kan leda till CNS-störningar, med en ökande sannolikhet för kardiovaskulära störningar (t.ex. hypotension, sinustakykardi) och allvarigare psykiatriska problem vid högre doser. Överdoser av levodopa kan ge upphov till systemiska komplikationer, sekundärt till dopaminergisk överstimulering.

Behandling

Hantering av akut överdosering med levodopa/DDC-preparat är densamma som hantering av akut överdosering med levodopa. Pyridoxin är inte effektivt för att reversera detta kombinationsläkemedels verkan. EKG-övervakning bör initieras och patienten bör observeras noggrant för utvecklingen av arytmier; ge vid behov lämplig antiarytmisk behandling. Ytterligare hantering bör vara enligt vad som indikeras kliniskt eller vad som rekommenderas av den nationella giftcentralen, i förekommande fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminerga medel, ATC-kod: N04BA02

Verkningsmekanism

Levodopa är en föregångare till dopamin, och ges som dopaminersättningsbehandling vid Parkinsons sjukdom.

Karbidopa är en perifer, aromatisk aminosyradekarboxylashämmare. Den hindrar metabolismen av levodopa till dopamin i den perifera cirkulationen, och säkerställer att en högre andel av dosen når hjärnan, där dopamin utvecklar sina behandlingseffekter. En lägre dos av levodopa kan användas när det sam-administreras med karbidopa, vilket minskar förekomsten och svårighetsgraden av perifera biverkningar.

Farmakodynamisk effekt

När levodopa ges oralt, dekarboxyleras det snabbt till dopamin i extracerebrala vävnader, så att endast en liten del av en given dos transporteras oförändrad till det centrala nervsystemet. Därför krävs stora doser av levodopa för tillräcklig behandlingseffekt och dessa kan ofta åtföljas av illamående och andra biverkningar, av vilka några kan hänföras till dopamin, som bildas i extracerebrala vävnader.

Karbidopa hämmar dekarboxylering av perifert levodopa. Det korsar inte blod-hjärnbarriären och påverkar inte metabolismen av levodopa i det centrala nervsystemet. Eftersom dess dekarboxylashämmande aktivitet är begränsad till extracerebrala vävnader, gör administrering av karbidopa med levodopa mer levodopa tillgängligt för leverans till hjärnan. Tillägg av karbidopa till levodopa minskar de perifera effekterna (illamående, kräkningar) på grund av dekarboxylering av levodopa; karbidopa minskar dock inte biverkningarna på grund av de centrala effekterna av levodopa.

Klinisk effekt och säkerhet

Levodopa-naiva patienter med Parkinsons sjukdom

APEX-PD

Effekten av Numient hos patienter med Parkinsons sjukdom i tidigt skede fastställdes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fast dos, 30 veckors klinisk prövning i parallella grupper med 381 patienter som hade en genomsnittlig sjukdomsduration på 1 år och begränsad eller ingen tidigare exponering för levodopa och dopaminagonister. Patienter fortsatte på stabilt, samtidigt anti-Parkinsonsläkemedel. Kvalificerade patienter randomiserades (1:1:1:1) till placebo eller en av tre fasta levodopa/karbidopa-doser på 145 mg/36,25 mg, 245 mg/61,25 mg eller 390 mg/97,5 mg, tre gånger om dagen. Patienterna fick inte ta kompletterande levodopa eller katekol-O-metyltransferashämmare (COMT). Patienter som fick levodopa/karbidopa-läkemedel med modifierad frisättning, påbörjade behandlingen med 95 mg levodopa/23,75 mg karbidopa tre gånger dagligen. Dosen ökades från och med Dag 4 och den högsta måldosen (390 mg levodopa/97,5 mg karbidopa tre gånger dagligen) uppnåddes vid Dag 22.

Det primära effektmåttet var den genomsnittliga förändringen från baslinjen av poäng på UPDRS del II (dagliga aktiviteter) plus del III motorpoäng vid Vecka 30 eller vid avbrott i förtid. Var och en av de tre levodopa/karbidopa-behandlingarna med modifierad frisättning var statistiskt signifikant överlägsen placebo med den primära mätningen (Tabell 4).

Tabell 4: Genomsnittlig förändring från baslinjen i poäng på UPDRS del II plus del III vid Vecka 30 (eller vid avbrott i förtid) hos levodopa-naiva patienter med Parkinsons sjukdom (APEX-PD)

Behandling	Genomsnittlig UPDRS (del II och del III) poäng ^{a)}		
	Baslinjen ^{b)}	Förändring från baslinjen vid vecka 30	
		Vecka 30 (eller vid avbrott i förtid)	(eller vid avbrott i förtid) ^{c)}
Placebo	36,5	35,9	-0,6
Numient 145 mg ^{d)}	36,1	24,4	-11,7 ^{e)}
Numient 245 mg ^{d)}	38,2	25,3	-12,9 ^{e)}
Numient 390 mg ^{d)}	36,3	21,4	-14,9 ^{e)}

a) För UPDRS anger högre poäng större svårighetsgrad av försämring

b) Alla värden baseras på 361 patienter från Intent-to-Treat-populationen som hade värden vid slutet av studien

c) Negativa tal anger förbättring jämfört med baslinjevärdet

d) Tre gånger per dag

e) P-värdet är mindre än 0,05 jämfört med placebo

Patienter med framskriden Parkinsons sjukdom

Effekten och säkerheten för Numient hos patienter med ett framskridet stadium av Parkinsons sjukdom har utvärderats i två dubbelblinda, aktivt kontrollerade studier: parallellstudien ADVANCE-PD (studie IPX066-B09-02; 22 veckor) och överkorsningsstudien ASCEND-PD (studie IPX066-B-09-06 del 1; 11 veckor).

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen "Av"-tid under vakna timmar. De viktigaste sekundära effektmåtten inkluderade "Av"-tid, "På"-tid utan besvärande dyskinesi samt UPDRS del II+III-bedömning. I studien ADVANCE-PD bedömdes även det kliniska globala intrycket av förändring (Clinical Global Impression of Change).

ADVANCE-PD

Studien ADVANCE-PD var en 22 veckor lång studie, bestående av en 3 veckors förstudie med dosjustering av levodopa/karbidopa-behandling med omedelbar frisättning före en 6 veckors överföring till Numient. Därefter randomiserades patienterna till endubbelblind, 13 veckors studiebehandlingsperiod med antingen levodopa/karbidopa-behandling med optimerad omedelbar frisättning eller Numient. Totalt 471 patienter hade bibehållits på en stabil regim på minst 400 mg levodopa per dag före inskrivning i studien. Doseringen av samtidiga läkemedel mot Parkinsons sjukdom behölls stabil. Patienterna fick inte ta kompletterande levodopa/karbidopa eller katekol-O-

metyltransferashämmare (COMT) under prövningen. Totalt 393 patienter (genomsnittlig ålder 63,2 år; 65 % manliga patienter) randomiserades.

ASCEND-PD

Studien ASCEND-PD var en randomiserad, dubbelblind, crossover-studie där 110 patienter på en stabil regim med levodopa/karbidopa/entacapon (LCE), innehållande minst 400 mg levodopa per dag var inkluderade. Minsta doseringsfrekvens var fyra gånger per dag under minst 4 veckor vid inskrivning i studien. Samtidiga anti-Parkinsons-läkemedel hölls stabila under studien. LCE-behandlingen konverterades till Numient under en 6-veckorsperiod. Efter denna doskonvertering randomiserades 91 studiepatienter (genomsnittlig ålder: 64,1 år; 75 % manliga patienter) till att få Numient följt av för-studie LCE eller tvärtom. Alla effektdata är baserade på 84 patienter som slutförde studien, med undantag för patientdagboksdata som är baserade på 83 patienter. Varje dubbelblind studie varade i 2 veckor. Mellan dessa perioder fick alla patienter öppen behandling med Numient i 1 vecka.

De vanligaste registrerade samtidiga läkemedlen mot Parkinsons sjukdom hos randomiserade patienter var dopaminagonister (64 %) och MAO-hämmare (37 %).

Resultat

De huvudsakliga studieresultaten sammanfattas i tabell 5.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 5: Huvudresultat för studier av framskriden Parkinsons sjukdom

Studie	ADVANCE-PD		ASCEND-PD (cross-over)	
Antal patienter				
Antal inskrivna	471		110	
Antal konverterade	450		110	
Antal randomiserade	393		91	
Antal slutförda	368		84	
Egenskaper för randomiserade patienter				
Ålder [år (SD)]	63,2 (9,4)		64,1 (9,3)	
Varaktighet PD [år (SD)]	7,4 (4,5)		10,0 (5,3)	
Utfall				
Studiearmar	Numient	IR L-dopa†	Numient	LCE
	n = 201	n = 192	n = 84	
Dos (mg), median (intervall)	1 330 (570; 5 390)	800 (400; 2 000)	1 495 (735; 4 900)	600 (400; 1 600)
Andel "Av"-tid*				
Baslinje, genomsnitt	36,9 %	36,0 %	36,1 %	
Effektmått, genomsnitt	23,8 %	29,8 %	24,0 %	32,5 %
Skillnad (95 % KI)	-5,8 % (-8,8; -2,7)		-8,6 % (-12,4; -4,7)	
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
"Av"-tid (timmar)*				
Baslinje, genomsnitt	6,1	5,9	5,9	
Förändring vid effektmått	-2,2	-1,0	-2,1	-0,7
Skillnad (95 % KI)	-1,0 (-1,5; -0,5)		-1,4 (-2,1; -0,8)	
p-värde	< 0,0001		< 0,0001	
"På"-tid utan besvärande dyskinesi (tim)*				
Baslinje, genomsnitt	10,9	10,1	9,8	
Förändring vid effektmått	+1,9	+0,8	+1,5	+0,1
Skillnad (95 % KI)	1,0 (0,5; 1,5)		1,4 (0,7; 2,0)	
p-värde	0,0002		< 0,0001	
UPDRS_{II-III} poäng				
Baslinje, genomsnitt	32,3	32,4	32,0	
Förändring vid effektmått	-5,7	-2,1	-2,7	-0,3
Skillnad (95 % KI)	-4,0 (-5,9; -2,0)		-2,6 (-4,8; -0,4)	
p-värde	< 0,0001		0,0233	
Responderanalyser				
≥ 1 timmes förbättring i "Av"-tid (95 % KI)	63,2 % (56,5; 69,9)	45,3 % (38,3; 52,4)	64,0 % (54,1; 74,0)	50,0 % (39,6; 60,5)
p-värde	< 0,0001		0,0094	
CGI-C mycket förbättrat (95 % KI)	40,0 % (33,2; 46,8)	13,7 % (8,8; 18,6)	N/A	N/A
p-värde	< 0,0001		N/A	

Förkortningar: CGI-C: klinisk globalt intryck av förändring från baslinje; KI: konfidensintervall; IR: omedelbar frisättning; LCE: levodopa/karbidopa/entacapone; L-dopa†: levodopa/karbidopa; LS: minsta kvadrat; PD: Parkinsons sjukdom; SD: standardavvikelse (standard deviation); N/A: ej tillgängligt (not available); tim: timmar.

*1 ADVANCE-PD-studien användes en kovariansanalysmodell (ANCOVA) för studiens avslut med behandling och centra som huvudeffekter och interaktionsterm för behandling med center och baslinje som kovariabler.

Data i studien ASCEND-PD analyserades med hjälp av en blandad standardmodell av variansanalys. Behandling, sekvens och period inkluderades som fasta effekter, intra- och intersubjektiva faktorer inkluderades som slumpmässiga effekter. Det fanns inga bevis på period-, sekvens-/överföringseffekter i ASCEND-PD-studien (alla p-värden > 0,10).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Numient för alla undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

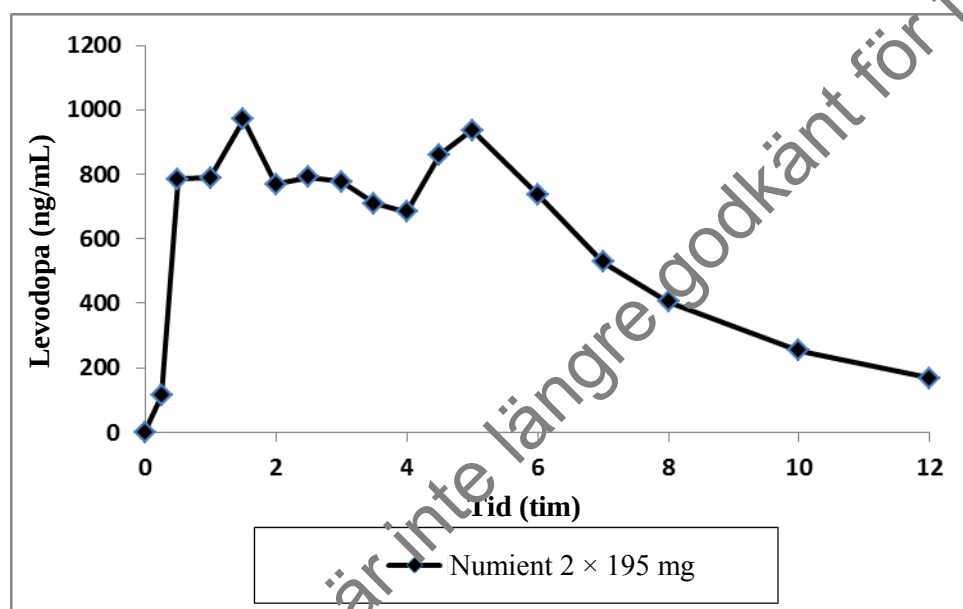
5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Levodopa

Farmakokinetiken av Numient utvärderades efter singeldoser hos friska försökspersoner och efter enstaka och flera doser hos patienter med Parkinsons sjukdom. Farmakokinetiken för engångsdosen hos friska vuxna försökspersoner efter oral administrering av 2 Numient 195 mg levodopa /48,75 mg karbidopa-kapslar anges i Figur 1.

Figur 1: Genomsnittlig koncentrations-tidsprofiler av plasmakoncentrationer av levodopa hos 22 vuxna efter en enkel oral dos av 2 Numient 195 mg levodopa/48,75 mg karbidopakapslar



Biotillgängligheten av levodopa från Numient hos patienter var ca 70 % i förhållande till levodopa/karbidopa med omedelbar frisättning. För jämförbara doser, resulterar Numient i en toppkoncentration av levodopa (C_{max}) som är 30 % jämfört med levodopa/karbidopa med omedelbar frisättning. Efter en första topp efter ca en timme, bibehålls plasmakoncentrationerna i ca 4 till 5 timmar innan de minskas. Topplasmakoncentrationer uppnås på ca 4,5 timmar. Hos patienter med Parkinsons sjukdom var farmakokinetiken med flera doser jämförbar med farmakokinetiken för engångsdos, dvs. det förekom en minimal ackumulering av levodopa från levodopa/karbidopa-läkemedlet med modifierad frisättning.

Efter flera doser hos patienter, hade levodopa/karbidopa med modifierad frisättning minskat fluktuationer i plasmakoncentrationer av levodopa med fluktuationsindex för förhållande mellan hög dos och låg dos på 1,5 med minimalackumulering av levodopa.

Karbidopa

Efter oral dosering av levodopa/karbidopa-läkemedel med modifierad frisättning inträffade den högsta koncentrationen vid ca 3,5 timmar. Biotillgängligheten av karbidopa från detta läkemedel i förhållande till levodopa med omedelbar frisättning och karbidopa-tabletter var ca 50 %.

Mateffekt

Hos friska vuxna minskade oral administrering av levodopa/karbidopa-läkemedlet med modifierad frisättning efter en kaloririk måltid med hög fetthalt levodopa $C_{\max}$ med 21 %. Omfattningen av absorption av levodopa (AUC_{inf}) var liknande (13 % ökning) den som observerats i fastande tillstånd. Administrering i samband med en kaloririk måltid med hög fetthalt försenar levodopa-absorption med upp till 2 timmar.

Efter administrering av innehållet i den hårda kapseln med modifierad frisättning strött över en liten mängd mjuk mat, såsom äppelmos, var frekvensen och omfattningen av absorption av levodopa liknande den som observerats i fastande tillstånd.

Levodopa konkurrerar med vissa aminosyror för transport, varför proteinrika måltider kan försämra absorptionen av levodopa.

Distribution

Levodopa

Levodopa är endast i liten utsträckning bunden till plasmaprotein (10–30 %). Levodopa passerar blod-hjärnbarriären med aktiva transportörer för stora neutrala aminosyror.

Karbidopa

Karbidopa är till ca 36 % bundet till plasmaproteiner. Karbidopa korsar inte blod-hjärnbarriären vid kliniskt relevanta doser.

Biotransformation

Levodopa

Levodopa metaboliseras i stor utsträckning till olika metaboliter. De två stora metaboliska vägarna är dekarboxylering med dopadekarboxylas (DDC) och O-metylering med katekol-O-metyltransferas (COMT). Oförändrad levodopa utgör mindre än 10 % av den totala utsöndringen i urinen.

Halveringstid vid eliminering av levodopa i den terminala fasen, den aktiva delen av anti-Parkinson-aktivitet, är ca 2 timmar i närvaro av karbidopa.

Karbidopa

Karbidopa metaboliseras till två huvudsakliga metaboliter: α -metyl-3-metoxi-4-hydroxyfenylpropionsyra och α -metyl-3, 4-dihydroxi-fenylpropionsyra. Dessa två metaboliter elimineras huvudsakligen i urinen, oförändrade eller som glukuronid. Oförändrad karbidopa utgör 30 % av den totala utsöndringen i urinen. Den terminala faselimineringens halveringstid av karbidopa är ca 2 timmar.

Doslinjärhet

Numerik visar dosproportionell farmakokinetik för både karbidopa och levodopa över levodopas dosstyrkaintervall på 95 mg till 245 mg.

Försämrad njurfunktion

Renal utsöndring av intakt levodopa utgör endast ca 10 % av clearance. Nedsatt njurfunktion kan således ha en liten effekt på exponeringen av levodopa. Levodopa/karbidopa med modifierad frisättning bör administreras med försiktighet till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga studier av farmakokinetiken av levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Levodopa/karbidopa med modifierad frisättning bör administreras med försiktighet till patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Det finns inga studier av farmakokinetiken av levodopa och karbidopa när de administreras som Numient hos barn.

Äldre

I de farmakokinetiska studierna som genomförts med patienter efter en engångsdos av Numient, ökade i allmänhet systemisk exponering för levodopa med ökande ålder, där AUC-värdena i genomsnitt var ca 15 % högre hos äldre (≥ 65 år) än hos yngre patienter (< 65 år).

Kön

Levodopa

Efter en engångsdos av Numient hos patienter med Parkinsons sjukdom var AUC i plasma och $C_{\max}$ av levodopa högre hos kvinnor än män (i genomsnitt 37 % för AUC och 35 % för $C_{\max}$). Dessa skillnader förklaras främst av lägre kroppsvikt hos kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet, gentoicitet och carcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktiv toxikologi

Både levodopa och kombinationen karbidopa och levodopa har orsakat visceral - och skelettdeformationer hos kaniner.

Ingen effekt sågs på manliga eller kvinnliga reproduktionsorgan i toxikologiska studier med upprepad dosering på möss, råttor eller apor med enbart levodopa eller i kombination med karbidopa. Levodopa har dock visat sig lindrigt påverka parningsbeteende hos hanråttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Cellulosa, mikrokristallin
Mannitol
Vinsyra
Etylcellulosa
Hypromellos
Natriumstärkelseglykolat
Natriumlaurilsulfat
Povidon
Talk
Metakrylsyra – sampolymerer av metylmetakrylat (1:1)
Metakrylsyra – sampolymerer av metylmetakrylat (1:2)
Trietylцитrat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Kapselskal

Indigokarmin (E 132), substratpigment
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin

Bläck

SB-6018 blått bläck
Schellack (E904)
Propylenglykol
Indigokarmin (E 132), substratpigment

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

90 dagar efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig, vit, flaska av högdensitetspolyeten (HDPE) med skruvförslutning av polypropylen.
Torkmedel ingår i flaskan.

En flaska innehållande 25, 100 eller 240 hårda kapslar med modifierad frisättning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel eller avfallsmaterial ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Numient 95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

EU/1/15/1044/001 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/002 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/003 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

EU/1/15/1044/004 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/005 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/006 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

EU/1/15/1044/007 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/008 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/009 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

EU/1/15/1044/010 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/011 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

EU/1/15/1044/012 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen-

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIFACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Numient 95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
levodopa/karbidopa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 95 mg levodopa och 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)
Varje kapsel innehåller 145 mg levodopa och 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)
Varje kapsel innehåller 195 mg levodopa och 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)
Varje kapsel innehåller 245 mg levodopa och 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

25 kapslar med modifierad frisättning, hårda
100 kapslar med modifierad frisättning, hårda
240 kapslar med modifierad frisättning, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Sväljs hela, får inte tuggas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd öppnad förpackning inom 90 dagar.
Öppnad:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Numient 95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/001 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/002 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/003 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/004 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/005 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/006 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/007 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/008 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/009 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/0010 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/0011 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/0012 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Numient 95/23,75 mg

Numient 145/36,25 mg

Numient 195/48,75 mg

Numient 245/61,25 mg

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN**FLASKA/HDPE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Numient 95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Numient 245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
levodopa/karbidopa

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 95 mg levodopa och 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)
Varje kapsel innehåller 145 mg levodopa och 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)
Varje kapsel innehåller 195 mg levodopa och 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)
Varje kapsel innehåller 245 mg levodopa och 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

25 kapslar med modifierad frisättning, hårda
100 kapslar med modifierad frisättning, hårda
240 kapslar med modifierad frisättning, hårda

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
Sväljs hela, får inte suggas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd öppnad förpackning inom 90 dagar.

Öppnad:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADDRESS)

Amneal Pharma-logotyp

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Numient 95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/001 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/002 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/003 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/004 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/005 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/006 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/007 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/008 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/009 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

Numient 245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
EU/15/1044/0010 (25 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/0011 (100 kapslar med modifierad frisättning, hårda)
EU/15/1044/0012 (240 kapslar med modifierad frisättning, hårda)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Numient 95 mg/23,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

Numient 145 mg/36,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

Numient 195 mg/48,75 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda

Numient 245 mg/61,25 mg kapslar med modifierad frisättning, hårda
Levodopa/KKarbidoa

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Numient är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Numient
3. Hur du tar Numient
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Numient ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Numient är och vad det används för

Numient innehåller två olika läkemedel som kallas levodopa och karbidopa i en hård kapsel.

- levodopa förvandlas till ett ämne som heter "dopamin" i hjärnan. Dopaminet hjälper till att förbättra symtomen vid din Parkinsons sjukdom.
- karbidopa tillhör en grupp läkemedel som kallas "aromatiska aminosyradekarboxylat-hämmare". Det hjälper levodopa att fungera mer effektivt genom att sänka den hastighet vid vilken levodopa bryts ned i kroppen.

Numient används för att förbättra symtomen vid Parkinsons sjukdom hos vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Numient

Ta inte Numient:

- om du är allergisk mot levodopa eller karbidopa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har trångvinkelglaukom (en ögonsjukdom)
- om du har feokromocytom (en sällsynt tumör i binjuren)
- om du tar vissa läkemedel för behandling av depression [icke-selektiva monoaminoxidashämmare, (MAO-hämmare)]. Du måste sluta använda dessa läkemedel minst två veckor innan du börjar ta Numient (se även under "**Andra läkemedel och Numient**")
- om du någonsin har haft neuroleptiskt malignt syndrom (NMS – en sällsynt, allvarlig reaktion på läkemedel som används för att behandla allvarliga psykiska störningar)
- om du tidigare haft icke-traumatisk rabdomyolys (en sällsynt muskelsjukdom)

Varningar och försiktighet

Prata med läkare eller apotekspersonal innan du tar Numient om du har, har haft, eller utvecklar:

- plötsligt insomnande eller ibland känner dig mycket sömnig
- någon form av allvarlig mental sjukdom, till exempel psykos
- känslor av nedstämdhet, självmordstankar eller märker ovanliga förändringar i ditt beteende
- skakningar, rastlöshet, förvirring, feber, hög puls eller kraftiga blodtryckssvängningar eller märker att dina muskler blir mycket stela eller rycker våldsamt. Om något av detta händer, **kontakta omedelbart din läkare.**
- en ögonsjukdom som kallas kroniskt vidvinkelglaukom, eftersom din dos eventuellt måste justeras och trycket i ögonen kan behöva övervakas
- melanom eller misstänkt hudlesion
- en hjärtattack, hjärtklappningsproblem, cirkulations- eller andningsproblem
- njur- eller leverproblem
- ett sår i tarmen (kallas "duodenalt sår" eller "magsår")
- en endokrin (hormon-) sjukdom
- bronkialastma
- tvångsmässigt beteende
- konvulsioner
- lågt blodtryck eller känsla av yrsel när du ställer dig upp
- nya eller ökade, onormala kroppsrörelser (dyskinesi)

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Numient.

Om du behöver opereras ska du tala om för din läkare att du tar Numient.

Impulskontrollstörningar

Berätta för din läkare om du eller din familj/vårdgivare märker att du utvecklar drifter eller begär att bete dig på ett sätt som är ovanligt för dig eller om du inte kan motstå impulsen, driften eller frestelsen att utföra vissa aktiviteter som kan skada dig själv eller andra. Dessa beteenden kallas impulskontrollsjukdomar och kan inkludera beroendeframkallande spelande, överdrivet ätande eller spenderande, en onormalt hög sexlust eller ökade sexuella tankar eller känslor. Din läkare måste eventuellt se över dina behandlingar.

Tester

Du kan behöva göra hjärt-, lever-, njur- och blodkroppsfunktionsprover under långvarig behandling med läkemedel som innehåller levodopa/karbidopa. Om du behöver ta blod- eller urinprover ska du tala om för läkaren eller sjuksköterskan att du tar Numient. Detta är därför att läkemedlet kan påverka resultaten av vissa prover.

Barn och ungdomar

Användning av Numient rekommenderas inte för patienter yngre än 18 år. Säkerhet och effekt för Numient hos patienter yngre än 18 år har inte studerats.

Andra läkemedel och Numient

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Skälet till detta är att andra läkemedel kan påverka hur Numient verkar.

Ta inte Numient om du har tagit en medicin som kallas "icke-selektiv monooxidashämmare" (MAO-hämmare) för behandling av depression under de senaste 14 dagarna. Dessa läkemedel inkluderar isokarboxazid och fenelzin. Om detta gäller dig, ta inte Numient och fråga din läkare eller apotekspersonal om råd.

Berätta i synnerhet för din läkare eller apotekspersonal om du tar följande läkemedel:

- Andra läkemedel för Parkinsons sjukdom, såsom "antikolinergika" (t.ex. orfenadrin och trihexyfenidyl), 'selektiva MAO-B-hämmare' (t.ex. selegilin och rasagilin), och en COMT-hämmare (t.ex. entacapon)
- Järnsulfat (används för att behandla anemi orsakad av låga halter av järn i blodet). Levodopa/karbidopa kan göra det svårare för kroppen att använda järn. Ta därför inte Numient och järntillskott eller multivitaminer som innehåller järn samtidigt. Efter att ha tagit det ena läkemedlet, vänta i minst 2–3 timmar innan du tar det andra
- Fenotiaziner - såsom klorpromazin, promazin och prokloroperazin (används för att behandla psykisk sjukdom)
- Bensodiazepiner såsom alprazolam, diazepam och lorazepam används för att behandla ångest
- Tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA, används för att behandla depression)
- Papaverin (används för att förbättra blodflödet i kroppen)
- Behandling för högt blodtryck (hypertension)
- Fenytoin, används för att behandla kramper (konvulsioner)
- Isoniazid som används för att behandla tuberkulos
- Dopaminantagonister som används för att behandla psykiska störningar, illamående och kräkningar

Numient med mat och dryck

En kaloririk måltid med hög fetthalt fördröjer absorptionen av levodopa med två timmar. Om din kost innehåller för mycket protein (kött, ägg, mjölk, ost), kommer Numient eventuellt inte att fungera lika bra som det borde. Undvik att ta dina kapslar samtidigt som du äter en proteinrik måltid med hög fetthalt.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Numient.

Numient rekommenderas inte under graviditet och för kvinnor som potentiellt kan bli med barn och som inte använder preventivmedel. Din läkare kan dock besluta att ge dig Numient om den förväntade nyttan av behandlingen uppväger den eventuella risken för fostret.

Kvinnor ska inte amma under behandling med Numient.

Körförmåga och användning av maskiner

Numient kan orsaka somnolens (överdriven sömnhet) och episoder av plötsligt insomnande. Du måste därför avhålla dig från att köra bil och delta i aktiviteter där försämrad uppmärksamhet kan innebära att du själv och andra utsätts för risk för allvarlig skada eller dödsfall (t.ex. att använda maskiner). Om sådana återkommande episoder och somnolens har försvunnit.

3. Hur du tar Numient

- Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådgör med läkare eller apotekspersonal om du är osäker
- Din läkare informerar dig om exakt hur många kapslar av Numient du ska ta varje dag.
- Om du aldrig har tagit levodopa tidigare är den vanliga startdosen för Numient en 95 mg kapsel tre gånger om dagen i tre dagar. Beroende på hur du svarar på behandlingen kan din läkare sedan öka din dos den fjärde dagen
- Om du har tagit levodopa tidigare kommer din läkare att avgöra en lämplig startdos baserat på din nuvarande levodopados
- Numient bör tas ca var 6:e timme, högst 5 gånger om dagen
- Ta detta läkemedel via munnen med ett glas vatten. **Du måste** svälja kapslarna hela. **Du får inte** bryta isär, krossa eller tugga kapslarna

- Alternativt kan detta läkemedel, om du har svårigheter att svälja en kapsel, administreras genom att försiktigt öppna kapseln och strö hela innehållet på en liten mängd (t.ex. 2 matskedar) mjuk mat såsom äppelmos, yoghurt eller gröt. Värm inte upp blandningen med läkemedel/mat och strö inte innehållet i kapseln på varm mat. Svälj medicin-/matblandningen fullständigt och omedelbart utan att tugga och förvara den inte för framtida bruk
- Ta kapslarna vid regelbundna tidsintervall enligt din läkares anvisningar
- Ändra inte de tidpunkter vid vilka du tar dina kapslar och ta inte andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom utan att först rådfråga din läkare. Du ska inte ta Numient-kapslar med mindre än 4 timmars mellanrum
- Numient kan tas med eller utan mat. Undvik att ta dina kapslar i samband med en måltid med hög fett- eller proteinhalt eftersom detta fördröjer den tid det tar för läkemedlet att verka.
- Om du upplever att effekten av Numient är för stark eller för svag eller om du upplever eventuella biverkningar, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal
- Beroende på hur du svarar på behandlingen, kan din läkare sedan antingen öka eller minska din dos och justera din doseringsfrekvens

Om du har tagit för stor mängd Numient

Om du har tagit för stor mängd Numient (eller någon har oavsiktligt svält Numient) ska du omedelbart kontakta din läkare eller apotekspersonal. Vid en överdos kan du känna dig förvirrad eller orolig och pulsen kan vara långsammare eller snabbare än normalt.

Om du har glömt att ta en dos av Numient

Ta den så snart du kommer ihåg, såvida det inte är dags för nästa dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta de resterande doserna vid rätt tid.

Om du slutar att ta Numient

Sluta inte ta eller ändra inte din dos av Numient utan att först tala med din läkare, även om du känner dig bättre.

Sluta inte ta Numient plötsligt

Detta kan orsaka muskelproblem, feber och psykiska förändringar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du har något av följande symtom under din behandling med Numient, **ska du omedelbart kontakta din läkare:**

- Blödning i mage eller tarmar, som kan ses som blod i avföringen eller mörk avföring
- En allergisk reaktion, tecken som kan inkludera nässelfeber (nässelutslag), klåda, hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller svalget. Detta kan orsaka svårigheter att andas eller svälja
- Musklerna blir mycket stela eller rycker våldsamt, du får darrningar, känner dig orolig, får feber, snabb puls eller stora svängningar i blodtrycket. Dessa kan vara symtom på neuroleptiskt malignt syndrom (NMS, en sällsynt allvarlig reaktion på läkemedel som används för att behandla sjukdomar i centrala nervsystemet) eller rabdomyolys (en sällsynt, svår muskelsjukdom)

Andra eventuella biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Viktminskning
- Se eller höra saker som inte är verkliga, depression, ångest, somnolens (överdriven sömnhet), svårigheter att somna och/eller fortsätta att sova, onormala drömmar, förvirring, nedsatt minne och tänkande
- Vridning och upprepade rörelser eller onormal hållning, som orsakas av ofrivillig muskelsammandragning (dystoni), onormala ofrivilliga rörelser (dyskinesi), på- och av-fenomen (tiden när ditt läkemedel fungerar och sedan börjar att inte längre fungera för att kontrollera dina symtom), försämring av Parkinsons sjukdom, onormal gång, yrsel, överdriven sömnhet, stickande känsla i armarna eller benen, darrningar, huvudvärk
- Oregelbunden hjärtrytm
- Högt blodtryck, onormalt lågt blodtryck när du står upp
- Andnöd
- Buksmärtor, förstoppning, diarré, muntorrhet, kräkningar
- Värmevallningar, överdriven svettning, hudutslag
- Muskelspasmer
- Fall
- Svullna armar och/eller ben
- Bröstmärta som inte beror på hjärtsjukdom
- Förlust av styrka, trötthet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Melanom (en typ av hudcancer)
- Anemi (lågt antal röda blodkroppar)
- Minskad aptit, ökad vikt
- Psykotisk episod, rastlöshet
- Impulskontrollsjukdom (se nedan)
- Episoder med plötsligt insomnande, "Restless legs"- (Rastlösa ben) syndrom (obehagliga känslor i benen med ett oemotståndligt behov av att röra på dem), problem med att öppna munnen, konvulsioner
- Dubbelseende, vidgade pupiller, dimsyn
- Bultande hjärtslag
- Svimning, blodpropp eller inflammation i ett blodkärl
- Blödningar i magen eller tarmarna, magsår, svårigheter att svälja, matsmältningsbesvär, ovanlig smak i munnen, brännande känsla på tungan, överdriven gasbildning (flatulens)
- En allergisk reaktion, som kan inkludera nässelfeber (nässelutslag), klåda, hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller svalget, svårt att andas eller svälja
- Oförmåga att urinera
- Allmän sjukdomskänsla
- Ökade nivåer av socker, urinsyra och/eller leverenzymmer i blodet
- Onormala njurfunktionstester och/eller blod i urinen

Du kan även uppleva följande biverkningar

- Oförmåga att stå emot impulsen att utföra en handling som kan vara skadlig, som kan inkludera:
 - Stark impuls till överdrivet spelande, trots allvarliga personliga eller familjekonsekvenser
 - Ändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende som är av betydande oro för dig eller andra, till exempel en ökad sexlust
 - Okontrollerbar, överdriven shopping eller spenderande
 - Hetsätning (att äta stora mängder mat på kort tid) eller tvångsmässigt ätande (att äta mer mat än normalt och mer än vad som behövs för att tillfredsställa hungern)

Berätta för din läkare om du upplever något av dessa beteenden; de kommer att diskutera olika sätt att hantera eller minska symtomen.

Följande biverkningar har också rapporterats men risken för att de ska inträffa är okänd:

- Lågt antal blodkroppar (vita blodkroppar, trombocyter)
- Missbruk av vissa läkemedel som används för att behandla Parkinsons sjukdom
- Självmodersförsök, känsla av desorientering, ökade sexuella känslor
- Allvarliga, långvariga, onormala ögonrörelser, Horners syndrom (hängande ögonlock, liten pupill och minskad svettning på ena sidan av ansiktet), ögonlocksryckningar
- Onormalt andningsmönster
- Överdriven eller mörk saliv, tandgnissling, hicka
- Håravfall, utslag (inklusive ett allvarligt hudutslag som kallas Hensch-Schönlein purpura), mörk svett

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan även rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som anges i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Numient ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Öppnad förpackning ska användas inom 90 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Numient innehåller

- De aktiva substanserna i Numient är levodopa och karbidopa
 - Varje 95 mg/23,75 mg kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 95 mg levodopa och 23,75 mg karbidopa (som monohydrat)
 - Varje 145 mg/36,25 mg kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 145 mg levodopa och 36,25 mg karbidopa (som monohydrat)
 - Varje 195 mg/48,75 mg kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 195 mg levodopa och 48,75 mg karbidopa (som monohydrat)
 - Varje 245 mg/61,25 mg kapsel med modifierad frisättning, hård innehåller 245 mg levodopa och 61,25 mg karbidopa (som monohydrat)
- Övriga innehållsämnen är cellulosa, mikrokristallin, mannitol, vinsyra, etylcellulosa, hypromellos, natriumstärkelseglykolat, natriumlaurilsulfat, povidon, talk, sampolymerer av metakrylsyra – metylmetakrylat (1:1), sampolymerer av metakrylsyra-metylmakrylat (1:2), trietylcitrat, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat
- Innehållsämnen i skalet på den hårda kapseln är indigokarmin (E132) substratpigment, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171) och gelatin
- Innehållsämnen i bläcket är SB-6018 blått bläck, shellack (E904), propylenglykol och indigokarmin (E132) substratpigment

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Numient är en hård kapsel med modifierad frisläppning

95 mg/23,75 mg: kapsel med modifierad frisättning, hård

Vit stomme och blå hylsa 18 × 6 mm, märkt med "IPX066" och "95" i blått bläck.

145 mg/36,25 mg: kapsel med modifierad frisättning, hård

Ljusblå stomme och blå hylsa 19 × 7 mm, märkt med "IPX066" och "145" i blått bläck.

195 mg/48,75 mg: kapsel med modifierad frisättning, hård

Gul stomme och blå hylsa 24 × 8 mm, märkt med "IPX066" och "195" i blått bläck.

245 mg/61,25 mg: kapsel med modifierad frisättning, hård

Blå stomme och blå hylsa 23 × 9 mm, märkt med "IPX066" och "245" i blått bläck.

Numient-kapslar levereras i plastflaskor med ett torkmedel och plastlock, tillgängligt i flaskor med 25, 100 eller 240 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning