

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lecigon 20 mg/5 mg/20 mg v 1 ml intestinalni gel

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 20 mg levodope, 5 mg karbidope monohidrata (kar ustreza 4,6 mg brezvodne karbidope) in 20 mg entakapona.

47 ml (1 vložek) vsebuje 940 mg levodope, 235 mg karbidope monohidrata in 940 mg entakapona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 mg gela vsebuje 3,5 mg natrija (1 vložek vsebuje 166 mg natrija)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

intestinalni gel

Rumen ali rumenkasto rdeč, moten viskozni gel.

pH: 4,5-5,5

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovale Parkinsonove bolezni, ki se odziva na levodopo in ki jo spremljajo hude motorične fluktuacije ter hiperkinezija ali diskinezija, kadar razpoložljive kombinacije zdravil za Parkinsonovo bolezen ne dajejo zadovoljivih rezultatov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za intestinalno uporabo (glejte poglavje 6.6). Odmerek je treba titrirati, dokler posamezni bolnik ne doseže optimalnega kliničnega odziva, kar vključuje maksimiziranje funkcionalnega časa "vklopa" čez dan z minimiziranjem števila in trajanja obdobj "izklopa" (bradikinezije) ter minimiziranje časa "vklopa" z diskinezijo, ki bolnika onemogoča.

Celotni dnevni odmerek zdravila Lecigon sestavljajo trije individualno prilagojeni odmerki: jutranji bolusni odmerek, odmerek za neprekinjeno vzdrževanje in dodatni bolusni odmerki. Zdravljenje je običajno omejeno na obdobje bolnikove budnosti. Če je zdravstveno utemeljeno, se zdravilo Lecigon lahko daje do 24 ur/dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 100 ml (kar ustreza 2000 mg levodope, 500 mg karbidope monohidrata in 2000 entakapona – glejte tudi poglavje 4.4).

Med vzdrževalnim odmerkom je plazemska koncentracija/časovni profil levodope na videz nekoliko drugačen kot so predhodno opazili pri intestinalnem gelu, ki je vseboval samo levodopo/karbidopo, pri čemer se koncentracija levodope v plazmi preko dneva postopoma povečuje. Primer plazemske koncentracije/časovnega profila pri uporabi zdravila Lecigon je na voljo v poglavju 5.2. Glede na

potrebe posameznika se črpalko lahko predhodno programira tako, da dovede do tri vzdrževalne odmerke preko celega dneva/v 24-urnem obdobju. V primeru diskinezije v zadnjem delu dneva utegnejo biti ustrezna zmanjšanja sredi dneva za 10–20 %. Vse vzdrževalne odmerke je treba titrirati, dokler ni dosežen želeni klinični učinek.

Funkcija več vzdrževalnih odmerkov je ravno tako lahko uporabna, denimo pri bolnikih z vztrajno diskinezijo ali okorelostjo s ponavljajočo se potrebo po dodatnih odmerkih v zadnjem delu dneva ali pri bolnikih, ki prejemajo 24-urno zdravljenje in je pri njih treba zmanjšati vzdrževalni odmerek ponoči.

Jutranji odmerek

Jutranji odmerek se daje s črpalko, da se hitro doseže terapevtska koncentracija (v 30 minutah). Odmerek se prilagaja v korakih po 0,1 ml (2 mg). Skupni jutranji odmerek je običajno 5–10 ml, kar ustreza 100–200 mg levodope. Skupni jutranji odmerek ne sme preseči 15 ml (300 mg levodope).

Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje

Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje se daje s črpalko za vzdrževanje terapevtske koncentracije. Vzdrževalni odmerek se prilagaja v korakih po 2 mg/uro (0,1 ml/uro). Vzdrževalni odmerek je običajno 0,7–5,0 ml/uro (15–100 mg levodope/uro). Največji priporočeni dnevni odmerek je 100 ml (2.000 mg levodope).

Dodatni bolusni odmerki

Dodatni odmerki se dajejo po potrebi, če bolnik postane hipokinetičen. Dodaten odmerek je običajno manj kot 3 ml, vendar ga je treba individualno prilagoditi. Če dodatni odmerki presegajo 5 odmerkov na dan, je treba razmisliti o povečanju neprekinjenega vzdrževalnega odmerka.

Titracija med prehodom z levodope/karbidope na zdravilo Lecigon

Zdravilo Lecigon vsebuje entakapon, ki poveča učinek levodope. Zato je lahko treba zmanjšati skupni dnevni vnos zdravila Lecigon za povprečno 20–35 % v primerjavi z bolnikovim predhodnim odmerkom levodope in karbidope brez zaviralcev katehol-O-metiltransferaze (COMT). Ker je učinek entakapona na levodopo odvisen od odmerka, se pri bolnikih, ki prejemajo večje odmerke, pričakuje večje zmanjšanje odmerka.

Nastavitev začetnega odmerka temelji na bolnikovem dnevnem vnosu levodope. Velikost jutranjega odmerka mora biti enaka predhodnemu jutranjemu vnosu levodope, da se čim hitreje doseže terapevtska koncentracija v plazmi, plus količina, ki je potrebna za polnjenje sonde. Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje mora temeljiti na bolnikovem dnevnem vnosu levodope (brez jutranjega odmerka) ter ga je na začetku treba zmanjšati na 65 % predhodnega dnevnega vnosa levodope. Odmerke se nato postopoma titrira glede na klinične simptome, dokler ni dosežen želeni učinek.

Primer nastavitve začetnega odmerka pred titracijo:

Predhodni skupni dnevni odmerek levodope: 1360 mg

Predhodni jutranji odmerek levodope: 100 mg

Predhodni dnevni vnos levodope (brez jutranjega odmerka): 1260 mg/dan

Jutranji odmerek: 100 mg

Ustreza količini $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Skupni jutranji odmerek: $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$ (količina za polnjenje sonde) = 8 ml

Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje: 1260 mg/dan

Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje, zmanjšan na 65 %: $1260 \text{ mg/dan} \times 0,65 = 819 \text{ mg/dan}$

Vnos na uro (izračunan glede na 16 ur dajanja na dan): $819 \text{ mg} / 16 \text{ ur} = 51 \text{ mg/uro}$

To ustreza urnemu pretoku: $51 \text{ mg/uro} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5\text{--}2,6 \text{ ml/uro}$

Titracija med prehodom z levodope/benserazida na zdravilo Lecigon

Entakapon poveča biološko uporabnost levodope iz standardnih preparatov z levodopo/benserazidom nekoliko bolj (5–10 %) kot v primeru standardnih preparatov z levodopo/karbidopo. Prehoda iz levodope/benserazida na zdravilo Lecigon niso preučevali.

Titracija med prehodom z levodope/karbidope/entakapona na zdravilo Lecigon

Nastavitev začetnega odmerka temelji na bolnikovem dnevnem vnosu levodope. Začetna velikost jutranjega odmerka mora biti enaka predhodnemu jutranjemu vnosu levodope, plus količina, ki je potrebna za polnjenje sonde. Odmerek za neprekinjeno vzdrževanje je treba pretvoriti v razmerju 1:1 in mora temeljiti na bolnikovem dnevnem vnosu levodope (brez jutranjega odmerka). Odmerke se nato postopoma titrira glede na klinične simptome, dokler ni dosežen želeni učinek.

Prehoda s kombiniranega zdravljenja z levodopo/zaviralcem DDK/tolkaponom na zdravilo Lecigon niso preučevali.

Prehod s sočasnega zdravljenja z levodopo/karbidopo in agonisti dopamina na zdravilo Lecigon

Pri prehodu z zdravljenja z agonisti dopamina na monoterapijo z zdravilom Lecigon je treba upoštevati tveganje za pojav simptomov odtegnitve agonistov dopamina ter se izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z agonisti dopamina.

Spremljanje zdravljenja

Po začetni titraciji je treba jutranji odmerek in vzdrževalni odmerek v naslednjih nekaj tednih še natančneje prilagoditi.

Zdravilo Lecigon se na začetku daje kot monoterapija. Po potrebi se istočasno lahko jemlje druga zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni (za sočasno zdravljenje Parkinsonove bolezni glejte poglavji 4.3 in 4.5). Če pride do prekinitve ali spremembe zdravljenja z drugimi zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni, bo morda treba prilagoditi odmerke zdravila Lecigon.

Ob nenadnem poslabšanju odziva na zdravljenje s ponavljajočimi se motoričnimi fluktuacijami je treba posumiti, da se je duodenalna/jejunalna sonda premaknila v želodec. Lokacijo sonde je treba preveriti z rentgenskim slikanjem. Če položaj ni pravilen, je treba konec sonde znova namestiti v dvanajstnik/zgornji jejunum.

Zdravljenje v povezavi z demenco

V primeru suma ali diagnosticirane demence z znižanim pragom za zmedenost, sme z bolnikovo črpalko rokovati samo zdravstveni delavec ali negovalec.

Zloraba zdravila

V primeru suma na zlorabo zdravila ima črpalka, ki se uporablja skupaj z zdravilom Lecigon (Crono LECIG), funkcijo za zaklep naprave. Ta funkcija bolniku preprečuje, da bi lahko spreminjal nastavitve črpalke.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Zdravilo Lecigon ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji pri indikaciji napredovale Parkinsonove bolezni s hudimi motoričnimi fluktuacijami in hiperkinezijo/diskinezijo.

Populacija starejših bolnikov

Z uporabo levodope/karbidope/entakapona pri starejših bolnikih je precej izkušenj. Pri vseh bolnikih, vključno s populacijo starejših bolnikov, je treba odmerke individualno prilagoditi s titracijo.

Okvara jeter

Odmerjanje zdravila Lecigon se individualno prilagodi s titracijo do odmerka, ki zagotavlja optimalni učinek (ki ustreza individualno optimizirani plazemski izpostavljenosti levodopi, karbidopi in entakaponu). Zato je treba pri titraciji odmerka upoštevati vse učinke okvare jeter na izpostavljenost levodopi, karbidopi in entakaponu. Farmakokinetičnih študij s karbidopo in levodopo pri bolnikih z

okvaro jeter niso izvedli. Izločanje entakapona je zmanjšano pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. Zato je priporočljivo, da se titracija odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter izvaja previdno. Morda bo treba zmanjšati odmerek (glejte poglavje 5.2). Zdravila Lecigon se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter; glejte poglavje 4.3.

Okvara ledvic

Odmerjanje zdravila Lecigon se individualno prilagodi s titracijo do odmerka, ki zagotavlja optimalni učinek (ki ustreza individualno optimizirani plazemski izpostavljenosti levodopi, karbidopi in entakaponu). Zato je treba pri titraciji odmerka upoštevati vse učinke okvare ledvic na izpostavljenost levodopi, karbidopi in entakaponu. Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko entakapona. Posebnih farmakokinetičnih študij z levodopo in karbidopo pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Zato je priporočljivo, da se titracija odmerka pri bolnikih s hudo okvaro jeter izvaja previdno, vključno pri tistih, ki se zdravijo z dializo (glejte poglavje 5.2).

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Lecigon lahko kadar koli prekinemo tako, da odstranimo sondo in pustimo, da se rana zaceli.

Če je potrebno nenadno zmanjšanje odmerka ali če je nujno treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Lecigon, je treba bolnike natančno spremljati, še posebej če bolnik prejema antipsihotike; glejte poglavje 4.4.

V primeru prekinitve zdravljenja mora bolnik prejeti drugo zdravljenje.

Način uporabe

Lecigon je gel za neprekinjeno intestinalno dovajanje (dovajanje v dvanajstnik ali zgornji jejunum). Za dajanje zdravila Lecigon se lahko uporablja samo črpalka Crono LECIG (CE 0476). **Prenosni črpalki je priložen priročnik z navodili za njeno uporabo.**

Za ugotovitev, ali se bolnik ugodno odziva na takšno zdravljenje, se lahko pred namestitvijo stalne perkutane endoskopske gastrostomije z jejunalno sondo (PEG-J) uporabi začasno nazoduodenalno/nazojejunalno sondo. V primeru, da je zdravnik prepričan, da to ugotavljanje ni potrebno, se lahko nazojejunalno testno fazo preskoči in začne zdravljenje direktno z namestitvijo PEG-J.

Dolgoročna uporaba poteka s prenosno črpalko, ki gel aplicira neposredno v dvanajstnik ali zgornji jejunum po stalni sondi, nameščeni skozi perkutano endoskopsko gastrostomijo z zunanjo transabdominalno in notranjo intestinalno sondo. V primeru, da perkutana endoskopska gastrostomija iz kakršnegakoli razloga ni primerna, pride kot druga možnost v poštev radiološka gastrojejunostomija. Kirurški poseg in prilagajanje odmerkov morata potekati v sodelovanju z nevrološko kliniko.

Zamenjava vložka

Če želite uporabiti nov vložek, ga je treba namestiti na prenosno črpalko, sistem pa mora biti povezan s sondo za dajanje zdravila, skladno s podanimi navodili.

Vložek je za samo za enkratno uporabo in se ga ne sme uporabljati več kot 24 ur.

Odmerno črpalko z nameščenim vložkom se lahko nosi ob telesu do 16 ur. Med zdravljenjem ponoči se črpalke ne sme nositi ob telesu, lahko pa je na nočni omarici.

Ko je vložek enkrat odprt, ga je treba porabiti do naslednjega dneva, tj. uporablja se ga lahko do 24 ur po njegovem odprtju. Po 24 urah uporabe ali njegovem izpraznjenju, kar se zgodi prej, je treba vložek odstraniti s črpalke.

Proti koncu roka uporabnosti lahko gel postane rahlo rumen/rdečkast. To ne vpliva na koncentracijo zdravila ali učinek zdravljenja.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Glavkomom z ozkim zakotjem.
- Hudo srčno popuščanje.
- Hude motnje srčnega ritma (aritmija).
- Akutna možganska kap.
- Huda okvara jeter.
- Uporaba neselektivnih zaviralcev MAO in selektivnih zaviralcev MAO tipa A je kontraindicirana za uporabo skupaj z zdravilom Lecigon. Zdravljenje s temi zaviralci je treba prekiniti vsaj dva tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lecigon. Zdravilo Lecigon se lahko uporablja sočasno s takim odmerkom zaviralca MAO s selektivnostjo za MAO tipa B (npr. selegilinijev klorid), kot ga je priporočil proizvajalec (glejte poglavje 4.5).
- Stanja, pri katerih so kontraindicirani adrenergiki, npr. feokromocitom, hipertiroidizem in Cushingov sindrom.
- Predhodni nevroleptični maligni sindrom (NMS) in/ali netravnmatška rabdomioliza.
- Sum na nediagnosticirane kožne lezije ali melanom v anamnezi (levodopa lahko aktivira maligni melanom).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Lecigon ni priporočljivo za zdravljenje ekstrapiramidalnih reakcij, povzročenih z zdravili.

Zdravilo Lecigon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z ishemično boleznijo srca, hudimi kardiovaskularnimi boleznimi, hudimi boleznimi pljuč, bronhialno astmo, boleznimi ledvic ali jeter, endokrinimi boleznimi ali anamnezo peptične ulkusne bolezni ali konvulzij.

Med obdobjem začetnega prilagajanja odmerka je treba pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta, ki imajo rezidualne atrijske nodalne ali ventrikularne motnje srčnega ritma, posebno pazljivo spremljati delovanje srca.

Vse bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Lecigon, je treba natančno spremljati glede pojava duševnih sprememb, depresije s samomorilnimi težnjami in drugih resnih duševnih sprememb. Bolnike, ki imajo ali so kdaj v preteklosti imeli psihozo, je treba zdraviti previdno.

Sočasna uporaba antipsihotikov, ki blokirajo dopaminske receptorje, zlasti uporaba antagonistov receptorjev D₂, zahteva previdnost. Bolnika je treba natančno opazovati, da bi ugotovili zmanjšanje antiparkinsonskega učinka ali poslabšanje parkinsonskih simptomov, glejte poglavje 4.5.

Bolnike, ki imajo kroničen glavkom s širokim zakotjem, je mogoče zdraviti z zdravilom Lecigon, vendar mora biti zdravljenje previdno ter je dovoljeno le, če je očesni tlak dobro urejen, bolnik pa deležen natančnega spremljanja sprememb očesnega tlaka.

Zdravilo Lecigon lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Zdravilo Lecigon je zato treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo, glejte poglavje 4.5.

Učinkovine v zdravilu Lecigon so pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo povezane s somnolenco in epizodami nenadnega zapadanja v spanje. Pri vožnji in upravljanju strojev je zato potrebna previdnost (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Po nenadni prekinitvi antiparkinsonskih zdravil so poročali o skupku simptomov, podobnih nevroleptičnemu malignemu sindromu (NMS), vključno z mišično togostjo, zvišano telesno temperaturo, duševnimi spremembami (npr. agitiranost, zmedenost, koma) in zvečanjem vrednosti

kreatin-fosfokinaze v serumu. Redko so pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo po NMS opažali rabdomiolizo ali hudo diskinezijo. Odkar je na trgu entakapon, so poročali o osamljenih primerih NMS, posebno po nenadnem zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z entakaponom in drugimi sočasnimi dopaminergičnimi zdravili. V primeru nenadnega zmanjšanja odmerka zdravila Lecigon ali prekinitve zdravljenja je treba bolnike natančno spremljati, posebno če bolnik prejema tudi antipsihotike/nevroleptike.

Bolnike je treba redno spremljati glede pojava motenj kontrole impulzov. Bolniki in negovalci se morajo zavedati, da se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Lecigon, pojavijo spremembe v vedenju, ki so simptomi motnje kontrole impulzov, vključno s patološkim igranjem na srečo, povečanim libidom in hiperseksualnostjo, kompulzivnim zapravljanjem in nakupovanjem, prenajedanjem in kompulzivnim hranjenjem. Če se pojavijo taki simptomi, je priporočljivo pretehtati zdravljenje.

Epidemiološke študije so pokazale, da pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo obstaja večje tveganje za nastanek melanoma kot pri splošni populaciji. Ni znano, ali je opaženo povečano tveganje posledica Parkinsonove bolezni ali drugih dejavnikov, denimo zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Zato se bolnikom in negovalcem med uporabo zdravila Lecigon svetuje redno spremljanje glede pojava melanomov. Idealni bi bili periodični pregledi kože, opravljeni s strani ustrezno kvalificiranega posameznika (npr. dermatologa).

Če je potrebna splošna anestezija, se lahko zdravljenje z zdravilom Lecigon nadaljuje, vse dokler sme bolnik peroralno uživati tekočino in zdravila. Če je treba zdravljenje začasno prekiniti, se lahko zdravilo Lecigon ponovno uvede v enakem odmerku kot prej, čim je dovoljeno peroralno uživanje tekočine.

Morda bo treba odmerek zdravila Lecigon zmanjšati, da se prepreči diskinezijo, povzročeno z levodopo.

Med dolgotrajnejšim zdravljenjem z zdravilom Lecigon je priporočljivo redno preverjanje delovanja jeter, ledvic, hematopoetskega in kardiovaskularnega sistema.

Zdravilo Lecigon vsebuje hidrazin, razgradni produkt karbidope, ki je lahko genotoksičen in potencialno kancerogen. Povprečni priporočeni dnevni odmerek zdravila Lecigon je 46 ml (kar ustreza 1,6 mg hidrazina/dan), največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Lecigon pa je 100 ml (kar ustreza največ 3,5 mg hidrazina/dan). Klinični pomen te izpostavljenosti hidrazinu ni znan.

Če je imel bolnik v preteklosti operacijo v zgornjem delu trebuha, to lahko privede do težav pri izvedbi gastrostomije ali jejunostomije.

Zapleti pri levodopi/karbidopi, o katerih so poročali v kliničnih študijah in ki so jih opazili v obdobju trženja, vključujejo absces, bezoar, ileus, erozije/razjede na mestu vsadka, intestinalne krvavitve, intestinalno ishemijo, intestinalno obstrukcijo, intestinalno perforacijo, invaginacijo, pankreatitis, peritonitis, pljučnico (vključno z aspiracijsko pljučnico), pnevmoperitonej, okužbo rane po operaciji in sepso. Bezoarji so preostanki nepresnovljene hrane neprebavljivih snovi (kot so neprebavljiva vlakna v zelenjavi in sadju) v prebavnem traktu. Bezoar okoli konice jejunalne sonde lahko deluje kot žarišče za zaporo prebavil ali nastanek invaginacije. Večina bezoarjev se zadržuje v želodcu, lahko pa se pojavijo kjer koli v prebavnem traktu. Abdominalna bolečina je lahko simptom zgoraj naštetih zapletov. Nekateri dogodki lahko privedejo do resnih končnih izidov, kot je operacija in/ali smrt. Bolnikom je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če opazijo kateri koli simptom, ki je povezan z zgornjimi učinki.

Slabša sposobnost za ravnanje s sistemom (črpalka, sonda) lahko povzroči zaplete. V takšnem primeru mora bolniku pomagati negovalec (npr. medicinska sestra ali bližnji sorodnik).

Nenadno ali postopno poslabšanje bradikinezije lahko nakazuje zamašenost sonde (ki ima lahko različne vzroke), kar je treba razjasniti.

Negovalci se morajo zavedati, da je z učinkovinami, ki jih vsebuje zdravilo Lecigon, povezana izguba telesne mase. Spremljanje telesne mase je priporočljivo, da se prepreči huda izguba telesne mase. To še posebej velja za bolnike z diarejo. Pri bolnikih z diarejo je priporočljivo spremljanje telesne teže, da bi preprečili morebitno prekomerno zmanjšanje telesne mase. Dolgotrajna ali vztrajna diareja, ki se pojavi med uporabo entakapona, je lahko znak kolitisa. V primeru dolgotrajne ali vztrajne diareje je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in razmisliti o ustreznem zdravljenju in preiskavah.

Kadar je to potrebno, je treba zamenjavo zdravila Lecigon z levodopo in zaviralcem DDK brez entakapona ali drugim dopaminergičnim zdravljenjem opraviti počasi. Morda bo potrebno povečanje odmerka levodope.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo progresivna anoreksija, astenija in izguba telesne mase v relativno kratkem času, je treba razmisliti o splošni zdravstveni oceni, vključno z oceno delovanja jeter.

Levodopa/karbidopa lahko povzročita lažno pozitivne rezultate, kadar se za testiranje ketonov v urinu uporablja testni listič; ta reakcija se s prevretjem vzorca urina ne spremeni. Uporaba metod z glukozo-oksidozami lahko povzroči lažno negativne rezultate za glikozurijo.

Sindrom motene regulacije dopamina (DDS – Dopamine Dysregulation Syndrome) je odvisnostna motnja, ki povzroči pretirano uporabo zdravila, kar so opazili pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s karbidopo/levodopo. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike in negovalce opozoriti o možnem tveganju za pojav DDS (glejte tudi poglavje 4.8).

V primeru suma na zlorabo zdravila ima črpalka, ki se uporablja skupaj z zdravilom Lecigon (Crono LECIG), funkcijo zaklepanja naprave.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z intestinalnim gelom levodope/karbidope, so poročali o polinevropatiji. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lecigon ter periodično po začetku zdravljenja bolnike ocenite glede polinevropatije v anamnezi ali njenih znakov in znanih dejavnikov tveganja.

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na ml. Vsak vložek vsebuje 166 mg natrija, kar je enako 8,3 % največjega dnevnega vnosa natrija s hrano (2 g), ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Lecigon niso izvedli. Naslednja medsebojna delovanja so znana od kombinacij levodope/karbidope in entakapona/levodope/karbidope.

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo zdravila Lecigon z naslednjimi zdravili:

Antihipertenzivi

Ko so zdravljenju bolnikov, ki so že prejeli antihipertenzive, dodali kombinacije levodope in zaviralca dekarboksilaze, se je pojavila simptomatska posturalna hipotenzija. Morda bo treba prilagoditi odmerek antihipertenziva.

Antidepresivi

Uporaba neselektivnih zaviralcev MAO in selektivnih zaviralcev MAO tipa A je kontraindicirana za uporabo z zdravilom Lecigon. Zdravljenje s temi zaviralci je treba prekiniti vsaj dva tedna pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Lecigon (glejte poglavje 4.3).

Redko so poročali o primerih neželenih reakcij, vključno s hipertenzijo in diskinezijo, do katerih je prišlo zaradi sočasne uporabe tricikličnih antidepresivov in preparatov levodope/karbidope.

Čeprav se je znatno število bolnikov s Parkinsonovo boleznijo zdravilo s kombinacijo levodope, karbidope in entakapona ter tricikličnimi antidepressivi, farmakodinamičnih interakcij niso opazili. Kljub temu je potrebna previdnost, kadar se antidepressivi uporabljajo istočasno kot zdravilo Lecigon.

Antiholinergiki

Antiholinergiki lahko delujejo sinergistično z levodopo in zmanjšajo tremor, a kombinirana uporaba lahko poslabša nenormalne nehotne gibe. Antiholinergiki lahko zmanjšajo učinke levodope z upočasnitvijo njene absorpcije. Morda bo treba prilagoditi odmerek zdravila Lecigon.

Druga antiparkinsonska zdravila

Zdravilo Lecigon se lahko jemlje sočasno s priporočenim odmerkom zaviralca MAO s selektivnostjo za MAO tipa B, npr. selegilinijevim kloridom. Sočasna uporaba selegilina in levodope/karbidope je bila povezana z resno ortostatsko hipotenzijo. V primeru dodajanja selektivnega zaviralca MAO-B bo zato morda treba zmanjšati odmerek zdravila Lecigon.

Amantadin in agonisti dopamina, kot je piribedil, delujejo sinergistično z levodopo in lahko povečajo neželene učinke, povezane z levodopo. Morda bo treba prilagoditi odmerek zdravila Lecigon.

Druga zdravila

Antagonisti dopaminskih receptorjev (nekateri antipsihotiki, npr. fenotiazini, butirofenoni in risperidon, ter antiemetiki, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniazid, fenitoin in papaverin lahko zmanjšajo terapevtski učinek levodope. Bolnike, ki hkrati z zdravilom Lecigon uporabljajo takšna zdravila, je treba natančno spremljati zaradi morebitnega zmanjšanja terapevtskega odziva.

Simpatikomimetiki lahko povečajo neželene kardiovaskularne učinke, povezane z levodopo.

Levodopa v prebavilih tvori kelat z železom, kar zmanjša njeno absorpcijo. Zdravilo Lecigon in peroralne železove preparate je zato treba jemati vsaj 2–3 ure narazen. Na primer, železov preparat se lahko jemlje zvečer pred spanjem, če bolnik ponoči ne uporablja črpalke.

Ker ima entakapon afiniteto za citokrom P450 2C9 in vitro (glejte poglavje 5.2), lahko zdravilo Lecigon vpliva na delovanje zdravil, katerih presnova je odvisna od tega izoencima, kot je S-varfarin. Vendar pa entakapon v študiji medsebojnih delovanj pri zdravih prostovoljcih ni povzročil spremembe plazemskih koncentracij S-varfarina, medtem ko se je vrednost površine pod krivuljo (AUC) R-varfarina povečala v povprečju za 18 % [90 % interval zaupanja: 11–26 %]. Vrednosti INR so se povečale v povprečju za 13 % [90 % interval zaupanja: 6–19 %]. Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Lecigon pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, je zato priporočljivo spremljanje vrednosti INR.

Učinka uporabe antacidov in zdravila Lecigon na biološko uporabnost levodope niso preučevali.

Interakcije s hrano

Ker med levodopo in nekaterimi aminokislinami obstaja kompeticija, je lahko absorpcija levodope motena pri bolnikih, ki uživajo z beljakovinami bogato prehrano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi levodope/karbidope/entakapona pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke posameznih učinkovin na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Lecigon ni priporočljivo med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če koristi za mater odtehtajo morebitna tveganja za plod.

Dojenje

Levodopa in potencialno tudi presnovki levodope se izločajo v materino mleko. Obstajajo dokazi o zavrtju laktacije med zdravljenjem z levodopo.

Ni znano, ali se karbidopa in entakapon ali njuni presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje karbidope in entakapona v mleko, vendar ni znano, ali se izločajo v materino mleko.

Podatki o učinkih levodope/karbidope/entakapona ali njihovih presnovkov na novorojenčke/dojenčke so nezadostni. Med zdravljenjem z zdravilom Lecigon se je zato treba izogibati dojenju.

Plodnost

V predkliničnih študijah s karbidopo, levodopo ali entakaponom kot posameznimi učinkovinami niso opazili nobenih negativnih učinkov. Študij plodnosti pri živalih s kombinacijo levodope, karbidope in entakapona niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lecigon ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Levodopa, karbidopa in entakapon lahko povzročijo otrostatsko hipotenzijo in omotico, zato je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Lecigon in pri katerih se pojavlja somnolenca in/ali epizode nenadnega spanca, je treba svetovati, naj se izogibajo vožnji ali izvajanju dejavnosti, pri katerih bi zaradi zmanjšane pozornosti lahko sebe ali druge izpostavljali tveganju za resne poškodbe ali smrtni nevarnosti (npr. upravljanje strojev), dokler takšne ponavljajoče se epizode in somnolenca ne izzvenijo; glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pričakovani varnostni profil za zdravilo Lecigon temelji na razpoložljivih podatkih iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja intestinalnega gela z levodopo/karbidopo ter peroralne levodope/karbidope/entakapona.

Z zdravilom povezani neželeni učinki, ki se pogosto pojavijo pri intestinalnem gelu z levodopo/karbidopo in bi se zatorej utegnili pojaviti tudi pri zdravilu Lecigon, vključujejo navzeo in diskinezijo. Z napravo in postopkom povezani neželeni učinki, ki se pogosto pojavijo pri intestinalnem gelu z levodopo/karbidopo in bi se zatorej utegnili pojaviti tudi pri zdravilu Lecigon, vključujejo bolečino v trebuhu, zaplete pri vstavitvi sonde, čezmerno granulacijo tkiva, eritem na mestu reza, okužba rane po operaciji, izpad po postopku, bolečina, povezana s postopkom, ter reakcija na mestu reza. O večini teh neželenih učinkov so poročali zgodaj v študijah kot posledici postopka perkutane endoskopske gastrotomije, pojavili pa so se v prvih 28 dneh.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali pri peroralni levodopi/karbidopi/entakaponu, so diskinezija (pojavi se pri približno 19 % bolnikov), gastrointestinalni simptomi, vključno z navzeo in diarejo (pojavi se pri približno 15 % oziroma 12 % bolnikov), boleznimi mišic in vezivnega tkiva (pojavi se pri približno 12 % bolnikov) ter zdravju neškodljivo kostonjevo rjavo obarvanje urina (kromaturija) (pojavi se pri približno 10 % bolnikov). V kliničnih preskušanjih z levodopo/karbidopo/entakaponom ali entakaponom v kombinaciji z levodopo/zaviralcem DDK so kot neželena učinka opazili gastrointestinalno krvavitev (občasno) in angioedem (redko). Pri peroralni levodopi/karbidopi/entakaponu se lahko pojavijo resni hepatitis s prevladujočimi znaki holestaze, rabdomioliza in nevroleptični maligni sindrom, čeprav v kliničnih preskušanjih niso odkrili nobenega primera.

Z zdravilom Lecigon so izvedli farmakokinetično študijo, v katero so vključili 11 bolnikov z napredovalo Parkinsonovo boleznijo. Neželeni učinki, ki so jih povezovali z zdravilom Lecigon, so bili glavobol, navzea in omotica. V tej 2-dnevni študiji niso poročali o nobenih resnih neželenih

učinkih. Med dajanjem zdravila Lecigon niso opazili nobenih neželenih učinkov, ki bi jih lahko povezali s črpalko.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z zdravilom, ter neželeni učinki, povezani z napravo in postopkom, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih in obdobju trženja intestinalnega gela z levodopo/karbidopo ter peroralne levodope/karbidope/entakapona, so povzeti v Preglednici 1 spodaj, kjer so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti.

Za peroralno levodopo/karbidopo/entakapon so neželeni učinki, navedeni v Preglednici 1, združeni iz dvojno slepih kliničnih preskušanj ter podatkov, zbranih v obdobju trženja entakapona za kombinirano zdravljenje skupaj z levodopo/zaviralcem DDK.

Preglednica 1. Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja intestinalnega gela z levodopo/karbidopo in/ali peroralne levodope/karbidope/entakapona.

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
<u>Neželeni učinki, povezani z zdravilom</u>					
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe sečil				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	levkopenija, trombocitopenija		agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema					anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	izguba telesne mase	povišana raven aminokislin (povišana metilmalonska kislina), povišan homocistein v krvi, zmanjšan apetit, povečanje telesne mase, pomanjkanje vitamina B6, pomanjkanje vitamina B12			
Psihiatrične motnje	anksioznost, depresija, nespečnost	nočne more, agitacija, zmedeno stanje, halucinacije, motnja kontrole impulzov, psihotične motnje, napadi spanja, motnje spanja	zaključen samomor, dezorientiranost, evforija, strah, povečan libido (glejte poglavje 4.4) poskus samomora/samom o-rilno vedenje	nenormalno razmišljanje	sindrom motene regulacije dopamina ^a

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja	diskinezija, Parkinsonova bolezen/ poslabšanje parkinsonizma (npr. bradikinezija)	omotica, distonija, glavobol, hipoestezija, pojav "vklop-izklop", parestezija, polinevropatija, somnolenca, sinkopa, tremor hiperkinezija	ataksija, konvulzije		nevroleptični maligni sindrom, okvara spomina, demenca
Očesne bolezni		zamegljen vid	glavkom z zaprtim zakotjem, blefarospazem, diplopija, ishemična optična nevropatija		
Srčne bolezni		nereden srčni utrip, ishemična bolezen srca z izjemo miokardnega infarkta (npr. angina pectoris)	palpitacije, miokardni infarkt		
Žilne bolezni	ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija	flebitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, orofaringealna bolečina, aspiracijska pljučnica	disfonija	nenormalen ritem dihanja	
Bolezni prebavil	navzea, zaprtje, diareja	abdominalna distenzija, bolečina v trebuhu, nelagodje v trebuhu, suha usta, disgevizija, dispepsija, disfagija, flatulenca, bruhanje	kolitis, gastrointestinalna krvavitev, povečano izločanje slin	bruksizem, glosodinija, kolcanje, obarvanje slin	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter		hepatitis s prevladujoči mi znaki holestaze
Bolezni kože in podkožja		kontaktni dermatitis, hiperhidroza, pruritis, kožni izpuščaj	alopecija, eritem, urtikarija, obarvanje kože, las in dlak, nohtov ter znoja	maligni melanom (glejte poglavje 4.3) angioedem	

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v mišicah in tkivih ter mišičnoskeletna bolečina	artralgija, mišični krči, bolečina v vratu			rabdomioliza
Bolezni sečil	kromaturija	urinska inkontinenca, zastajanje urina			
Motnje reprodukcije in dojk				priapizem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, bolečina v prsnem košu, utrujenost, motnja hoje, bolečina, periferni edem	splošno slabo počutje		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec				
<u>Neželeni učinki, povezani z napravo in postopkom</u>					
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba rane po operaciji	celulitis na mestu reza, okužba po postopku	absces po operaciji		sepsa
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu	nelagodje v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, peritonitis, pnevmoperitonej	bezoar (preostanki neprebavljivih snovi v prebavnem traktu), ishemični kolitis, ishemijska v prebavilih, obstrukcija prebavil, pankreatitis, krvavitev v tankem črevesu, razjeda v tankem črevesu, perforacija debelega črevesa, invaginacija		perforacija želodca, perforacija prebavil, ishemijska v tankem črevesu, perforacija tankega črevesa
Bolezni kože in podkožja	prekomerna granulacija tkiva				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zapleti pri vstavitvi naprave ^b	premik naprave, zamašitev naprave			

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	eritem na mestu reza, izpad po postopku, bolečina med postopkom, reakcija na mestu postopka	zapleti z gastrointestinalno stomo bolečina na mestu reza, pooperativni ileus, zaplet po posegu, nelagodje po posegu, krvavitev po posegu			

^a Sindrom motene regulacije dopamina (DDS – Dopamine Dysregulation Syndrome) je odvisnostna motnja, ki so jo opazili pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z levodopo/karbidopo. Prizadeti bolniki kažejo kompulzivni vzorec zlorabe dopaminergikov z odmerki, večjimi od tistih, ki bi bili primerni za obvladovanje motoričnih simptomov, kar lahko v nekaterih primerih povzroči hudo diskinezijo (glejte poglavje 4.4).

^b Zaplet pri vstavitvi naprave je bil pogosto poročan neželeni učinek tako pri nazojejunalni sondi kot pri PEG-J. O tem neželenem učinku so poročali skupaj z enim ali več od naslednjih neželenih učinkov za nazojejunalno sondo: bolečina v ušesih in grlu, abdominalna distenzija, bolečina v trebuhu, nelagodje v trebuhu, bolečina, draženje grla, poškodba v prebavilih, krvavitev v požiralniku, anksioznost, oteženo požiranje in bruhanje. Za PEG-J so o tem neželenem učinku poročali skupaj z enim ali več od naslednjih neželenih učinkov: bolečina v trebuhu, nelagodje v trebuhu, abdominalna distenzija, napihnjenost ali pnevmoperitonej. Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali skupaj z zapletom pri vstavitvi naprave, so vključevali nelagodje v trebuhu, bolečino v zgornjem delu trebuha, razjede v dvanajstniku, krvavitve razjed v dvanajstniku, erozivni duodenitis, erozivni gastritis, gastrointestinalno krvavitev, peritonitis, pnevmoperitonej in razjede v tankem črevesu.

Premik intestinalne sonde nazaj v želodec ali zamašitev naprave povzroči ponovni pojav motoričnih fluktuacij.

Pri peroralni levodopi/karbidopi so opazili naslednje dodatne neželene učinke, ki so jih razvrstili kot redke (≥ 1/10.000 do < 1/1.000): hemolitična anemija, trizmus, Hornerjev sindrom, midriaza, okulgirične krize in Henoch-Schönleinova purpura. O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so poročali kot o zelo redkih (< 1/10.000): agranulocitoza

Laboratorijske vrednosti:

Pri zdravljenju z levodopo/karbidopo so poročali o naslednjih neustreznih vrednostih laboratorijskih preiskav: zvečanje vrednosti dušika v sečnini, alkalne fosfataze, S-AST, S-ALT, LDH, krvnega sladkorja, kreatinina in sečne kisline, pozitiven Coombsov test ter znižanje koncentracije hemoglobina in hematokrita. Poročali so o levkocitih, bakterijah in krvi v urinu.

Opis izbranih neželenih učinkov

Uvedba entakapona v obstoječe zdravljenje z levodopo/zaviralcem DDK lahko povzroči začetno povečanje dopaminergične aktivnosti (npr. diskinezija, navzea in bruhanje). Zmanjšanje odmerka levodope zmanjša resnost in pogostnost teh dopaminergičnih reakcij.

Motnje kontrole impulzov

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti dopamina in/ali drugimi dopaminergičnimi zdravili, ki vsebujejo levodopo, vključno z zdravilom Lecigon, se lahko pojavijo patološka zasvojenost, povečan libido in

hiperseksualnost, kompulzivno zapravljanje in nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno hranjenje (glejte poglavje 4.4).

Somnolenca in nenadni napadi spanja

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je uporaba entakapona v kombinaciji z levodopo povezana s somnolenco in nenadnimi napadi spanja. Zato je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju strojev (glejte poglavji 4.4 in 4.7).

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 domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Najizrazitejša klinična simptoma prevelikega odmerjanja levodope/karbidope sta distonija in diskinezija. Zgodnji znak prevelikega odmerjanja so lahko blefarospazmi. Piridoksin ne deluje proti učinkom zdravila Lecigon. Uporabiti je treba elektrokardiografski nadzor in bolnika natančno spremljati glede motenj srčnega ritma; po potrebi je treba začeti ustrezno zdravljenje z antiaritmiki. Upoštevati je treba možnost, da je bolnik skupaj z zdravilom Lecigon vzel še druga zdravila. Pomen dialize pri zdravljenju prevelikega odmerjanja ni znan.

Podatki vključujejo osamljene primere prevelikega odmerjanja, pri katerih je bil največji dnevni odmerek peroralnih levodope in entakapona, o katerem so poročali, vsaj 10.000 mg oziroma 40.000 mg. Akutni simptomi in znaki v teh primerih so vključevali agitiranost, zmedenost, komo, bradikardijo, ventrikularno tahikardijo, Cheyne-Stokesovo dihanje, obarvanje kože, jezika in očesnih veznic ter obarvan urin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, dopa in njeni derivati, oznaka ATC: N04BA03

Mehanizem delovanja

Zdravilo Lecigon je kombinacija levodope, karbidope monohidrata in entakapona (v razmerju 4:1:4) v gelu za neprekinjeno intestinalno infundiranje za uporabo pri napredovali Parkinsonovi bolezni s hudimi motoričnimi fluktuacijami ter hiperkinezijo/diskinezijo.

Glede na trenutno znanje so simptomi Parkinsonove bolezni povezani s pomanjkanjem dopamina v striatnem korpusu. Dopamin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Levodopa, presnovni prekurzor dopamina, prehaja skozi krvno-možgansko pregrado in lajša simptome bolezni. Ker se levodopa večinoma presnavlja periferno v tkivih, le majhen delež danega odmerka doseže osrednji živčni sistem, kadar se levodopa uporablja brez zaviralcev encimov, ki sodelujejo pri presnovi.

Karbidopa je periferni zaviralec DDK, ki zmanjšuje periferno presnovo levodope v dopamin, s čimer povečuje količino levodope, ki je na voljo v možganih. Kadar se dekarboksilacija levodope zmanjša s pomočjo sočasne uporabe zaviralca DDK, se lahko uporabi manjši odmerek levodope, s čimer se lahko zmanjša tudi pojavnost neželenih učinkov, kot je navzea.

Kadar dekarboksilazo zaviramo z zaviralcem DDK, glavna presnovna pot postane COMT. Entakapon je reverzibilen zaviralec COMT s specifičnim in primarno perifernim delovanjem, predviden za sočasno uporabo skupaj z levodopo. Entakapon zmanjša očistek levodope iz krvi, kar povzroči povečanje vrednosti AUC v farmakokinetičnem profilu levodope. Posledično to podaljša klinični odziv na levodopo.

Intestinalna infuzija individualno testiranih odmerkov zdravila Lecigon vzdržuje koncentracijo levodope v plazmi na stalni ravni znotraj individualnega terapevtskega okna.

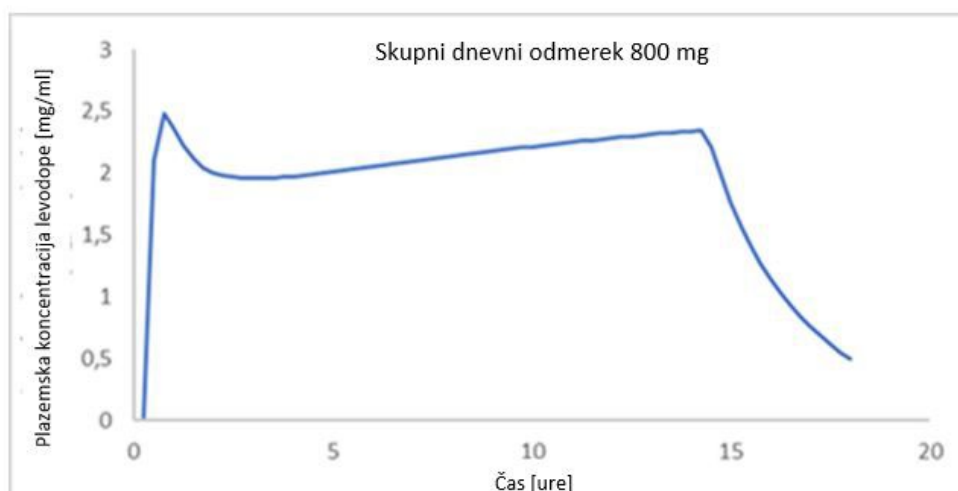
5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Lecigon se daje preko vstavljenе sonde neposredno v dvanajstnik ali zgornji jejunum. Pri absorpciji levodope, karbidope in entakapona obstajajo velike interindividualne in intraindividualne razlike. Tako levodopa kot entakapon se hitro absorbirata in izločata. V primerjavi z levodopo se karbidopa absorbira in izloča nekoliko počasneje. obroki, ki vsebujejo veliko nevtralnih aminokislin, lahko upočasnijo ali zmanjšajo absorpcijo levodope. Hrana nima pomembnega vpliva na absorpcijo entakapona.

V odprtem, randomiziranem kliničnem preskušanjju (N=11) z navzkrižno zasnovjo, v katero so kot primerjalno zdravilo uporabili zdravilo Duodopa, je intestinalno dajanje zdravila Lecigon hitro privedlo do terapevtskih koncentracij levodope v plazmi. Primerljive koncentracije levodope so se ohranile med infuzijo tako pri zdravilu Lecigon kot pri zdravilu Duodopa, vendar pa so v primerjavi z zdravilom Duodopa pri zdravilu Lecigon opazili postopno povečanje koncentracije levodope v plazmi. Zdravilo Lecigon je imelo statistično pomembno večjo biološko uporabnost levodope v primerjavi z zdravilom Duodopa glede na izračune med infundiranjem, AUC_{0-14h} /odmerek (razmerje: 1,38; 95 % interval zaupanja [IZ]: 1,26–1,51). Po končani infuziji so se koncentracije levodope hitro znižale. Variabilnost plazemskih koncentracij levodope pri posamezniku je bila majhna (13,8 %) v intervalu od 3 do 14 ur po začetku infundiranja zdravila Lecigon.

Primer pričakovane plazemske koncentracije/časovnega profila pri stalnem vzdrževalnem odmerku je prikazan na sliki 1. Po potrebi se lahko uporabi več vzdrževalnih odmerkov na dan/v 24-urnem obdobju (opisano v poglavju 4.2 Odmerjanje).



Slika 1: Primer plazemske koncentracije/časovnega profila levodope pri skupnem dnevnom odmerku 800 mg levodope z jutranjim odmerkom (176 mg) in odmerkom za neprekinjeno vzdrževanje (45 mg/h) preko dneva. (Simulacija iz modela populacijske farmakokinetike.)

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je relativno majhen tako pri levodopi (0,36-1,6 l/kg) kot pri entakaponu (0,27 l/kg). Podatki za karbidopo niso na voljo.

Levodopa se le v manjši meri veže na proteine v plazmi (približno 10–30 %), karbidopa pa v približno 36 %, medtem ko se entakapon veže v veliki meri (približno 98 %) – pretežno na serumski albumin. V terapevtskih koncentracijah entakapon ne vpliva na druge učinkovine, ki se obsežno vežejo na proteine (npr. varfarin, salicilna kislina, fenilbutazon ali diazepam), niti nobena od teh učinkovin v terapevtskih ali tudi višjih koncentracijah bistveno ne vpliva nanj.

Biotransformacija in izločanje

Levodopa se v veliki meri presnavlja v različne presnovke, pri čemer sta pomembni presnovni poti dekarboksilacija z dopa dekarboksilazo (DDK) in O-metilacija s katehol-O-metiltransferazo (COMT).

Karbidopa se presnavlja v dva glavna presnovka, ki se primarno izločata z urinom v obliki glukuronidov in nekonjugiranih spojin. Karbidopa v nespremenjeni obliki predstavlja 30 % vseh oblik, ki se izločajo z urinom.

Entakapon se skoraj v celoti presnovi, presnovki pa se izločijo z urinom (10–20 %) in preko žolča/blata (80–90 %). Glavna presnovna pot je glukuronizacija entakapona in njegovega aktivnega presnovka cisizomera, ki predstavlja približno 5 % celotne količine v plazmi.

Celokupen očistek se pri levodopi giblje v razponu med 0,55–1,38 l/kg/uro, pri entakaponu pa je približno 0,70 l/kg/h. Razpolovni čas je 0,6–1,3 ure za levodopo, 2–3 ure za karbidopo in 0,4–0,7 ure za entakapon, kadar se dajejo samostojno. Srednji ocenjeni razpolovni čas levodope med zdravljenjem z zdravilom Lecigon je bil 2,0 uri.

Podatki iz študij in vitro, v katerih so uporabili mikrosomske preparate iz človeških jeter, kažejo, da entakapon zavira citokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Zaviralni učinek entakapona na druge vrste izoencimov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A in CYP2C19) je bil majhen ali ga sploh ni bilo.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Kadar se levodopa daje brez karbidope in entakapona, je pri starejših osebah njena absorpcija večja, izločanje pa počasnejše kot pri mlajših osebah. Vendar pa je pri kombinaciji karbidope z levodopo absorpcija levodope pri starejših in pri mlajših podobna, medtem ko je vrednost AUC pri starejših še vedno 1,5-krat večja zaradi starostno pogojenega zmanjšane delovanja DDK in manjšega očistka. Med mlajšimi (45–64 let) in starejšimi (65–75 let) osebami ni značilne razlike v vrednostih AUC karbidope ali entakapona.

Spol

Biološka uporabnost levodope je pri ženskah pomembno višja kot pri moških, tudi ob prisotnosti entakapona. Ta razlika je predvsem posledica razlik v telesni masi. Glede biološke uporabnosti karbidope in entakapona ni bilo nobenih razlik med spoloma.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughovi klasifikaciji) je presnova entakapona upočasnjena, zaradi česar pride do povečanih koncentracij entakapona v plazmi tako v fazi absorpcije kot tudi v fazi izločanja (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4). Posebnih farmakokinetičnih študij z levodopo in karbidopo pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Kljub temu

je priporočljiva previdnost pri uporabi zdravila Lecigon pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. Zdravila Lecigon se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter; glejte poglavje 4.3.

Okvara ledvic

Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko entakapona. Posebnih farmakokinetičnih študij z levodopo in karbidopo pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Zato je priporočljivo, da se titracija odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic izvaja previdno, vključno pri tistih, ki se zdravijo z dializo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije z levodopo, karbidopo in entakaponom, uporabljenimi bodisi samostojno ali v kombinaciji, glede farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenosti, niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih entakapona so poročali o anemiji, ki so jo smatrali kot posledico sposobnosti entakapona, da kelira železo. V zvezi z vplivom entakapona na sposobnost razmnoževanja so opazili manjšo maso ploda in nekoliko zapoznili razvoj kosti pri kuncih pri sistemski izpostavljenosti koncentracijam znotraj terapevtskega razpona.

Tako levodopa kot tudi kombinacije karbidope in levodope so povzročile nepravilnosti v razvoju visceralnih organov in skeleta pri kuncih.

Hidrazin je razgradni produkt karbidope. V študije na živalih je hidrazin pokazal precejšnjo sistemsko toksičnost, zlasti pri inhalacijski izpostavljenosti. Te študije so pokazale, da je hidrazin hepatotoksičen, ima toksične učinke na osrednje živčevje (čeprav to ni opisano po peroralnem zdravljenju) ter je genotoksičen in kancerogen (glejte tudi poglavje 4.4).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karmelozat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

26 tednov

Odprt vložek: Uporabite takoj. Zdravilo se lahko uporablja do 24 ur po tem, ko je vzeto iz hladilnika. Odmerno črpalko z nameščenim vložkom se lahko nosi ob telesu do 16 ur. Med zdravljenjem ponoči se črpalke ne sme nositi ob telesu, lahko pa je na nočni omarici. Vso preostalo količino zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte in prevažajte na hladnem (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

47 ml gel v vložku iz polipropilena. Širši konec je zapečaten z batnim zamaškom, izdelanim iz poliizoprenske gume in ENFit zunanjim priključkom, odprtina pa je zapečaten z zamaškom, izdelanim iz polipropilena.

Ena škatla vsebuje 7 vložkov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Vložki so samo za enkratno uporabo. Odprtega vložka ne uporabite ponovno. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LobSor Pharmaceuticals AB
Kålsängsgränd 10 D
SE-753 19 Uppsala
Švedska

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

H/20/02774/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.12.2020
Datum zadnjega podaljšanja: 21.11.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.10.2023