

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intestinalni gel

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 20 mg levodope, 5 mg karbidope hidrata (odgovara 4,6 mg bezvodne karbidope) i 20 mg entakapona.

47 ml (1 uložak) sadrži 940 mg levodope, 235 mg karbidope hidrata i 940 mg entakapona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 ml gela sadrži 3,5 mg natrija (1 uložak sadrži 166 mg natrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intestinalni gel.

Žuti ili žućkasto-crveni neprozirni viskozni gel.

pH: 4,5 – 5,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovale Parkinsonove bolesti kod koje postoji terapijski odgovor na levodopu, s teškim motoričkim fluktuacijama i hiperkinezijom ili diskinezijom, kada dostupne kombinacije lijekova za primjenu kroz usta za liječenje Parkinsonove bolesti nisu dale zadovoljavajuće rezultate.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za intestinalnu primjenu (vidjeti dio 6.6). Dozu se mora titrirati kako bi se postigao optimalan klinički odgovor svakog bolesnika, što znači produljiti funkcionalno "on" razdoblje tijekom dana smanjivanjem broja i trajanja "off" epizoda (bradikinezija) te skraćivanjem "on" razdoblja s onesposobljavajućom diskinezijom.

Ukupna dnevna doza Lecigona sastoji se od tri zasebno prilagođene doze: jutarnja bolus doza, kontinuirana doza održavanja i dodatne bolus doze. Liječenje je obično ograničeno na razdoblja dok je bolesnik budan. Ako je medicinski opravdano, Lecigon se može primjenjivati do 24 sata/dan. Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 100 ml (što odgovara 2000 mg levodope, 500 mg karbidope hidrata i 2000 mg entakapona – vidjeti također dio 4.4).

Tijekom doze održavanja, profil koncentracije levodope u plazmi kroz vrijeme ima nešto drugačiji izgled od onog zabilježenog kod intestinalnog gela levodopa/karbidopa, s postupno rastućom koncentracijom levodope u plazmi tijekom dana. Za primjer profila koncentracije u plazmi kroz vrijeme za Lecigon, vidjeti

dio 5.2. Ako postoji individualna potreba, pumpa se može unaprijed programirati tako da pruža do tri doze održavanja tijekom razdoblja dana/24 sata. U slučaju diskinezije u drugom dijelu dana, može se razmotriti smanjenje od 10–20% tijekom sredine dana. Sve doze održavanja treba titrirati dok se ne postigne željeni klinički učinak.

Funkcija višestruke doze održavanja može također biti korisna, na primjer u bolesnika s perzistirajućim diskinezijama ili ukočenosti kada se stalno javlja potreba za dodatnim dozama u drugom dijelu dana, ili za bolesnike u 24-satnom liječenju kojima je potrebno smanjenje doze tijekom noći.

Jutarnja doza

Jutarnja doza se uz pomoć pumpe primjenjuje tako da se brzo postigne terapijska razina (unutar 30 minuta). Doza se povećava u intervalima od 0,1 ml (2 mg). Ukupna jutarnja doza obično iznosi 5 - 10 ml, što odgovara 100 - 200 mg levodope. Ukupna jutarnja doza ne smije prelaziti 15 ml (300 mg levodope).

Kontinuirana doza održavanja

Kontinuirana doza održavanja se uz pomoć pumpe primjenjuje tako da se održava terapijska razina. Doza održavanja se titrira po 2 mg/sat (0,1 ml/sat). Doza održavanja obično iznosi 0,7 - 5 ml/sat (15 - 100 mg levodope/sat). Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 100 ml (2000 mg levodope).

Dodatne bolus doze

Dodatne doze daju se po potrebi ako bolesnik postane hipokinetičan. Dodatna doza obično je manja od 3 ml, ali prilagođava se individualno. Ako je potrebno više od 5 dodatnih bolus doza tijekom dana, mora se razmotriti povećanje kontinuirane doze održavanja.

Titracija kod prijelaza s levodopa/karbidope na Lecigon

Lecigon sadrži entakapon koji pojačava učinak levodope. Stoga može biti potrebno smanjiti ukupni dnevni unos Lecigona za, u prosjeku, 20–35% u odnosu na bolesnikovu prethodnu dozu levodope i karbidope bez inhibitora katehol-O-metil-transferaze (COMT). Zbog toga što je učinak entakapona na levodopu ovisan o dozi, u bolesnika na visokoj dozi očekuje se veće smanjenje doze.

Početno određivanje doze temelji se na bolesnikovom dnevnom unosu levodope. Jutarnja doza treba biti jednaka prethodnom jutarnjem uzimanju levodope radi postizanja terapijske koncentracije u plazmi što je brže moguće, plus volumen potreban za punjenje sonde. Kontinuirana doza održavanja određuje se prema bolesnikovom dnevnom unosu levodope (bez jutarnje doze) smanjenom na 65% prethodnog dnevnog unosa levodope. Doze se zatim postepeno titriraju ovisno o kliničkoj slici, sve do postizanja željenog učinka.

Primjer početnog određivanja doze prije titracije:

Prethodna ukupna dnevna doza levodope: 1360 mg

Prethodna jutarnja doza levodope: 100 mg

Prethodni dnevni unos levodope (ne računajući jutarnju dozu): 1260 mg/dan

Jutarnja doza: 100 mg

Odgovara volumenu: $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Ukupna jutarnja doza: $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$ (volumen punjenja sonde) = 8 ml

Kontinuirana doza održavanja: 1260 mg/dan

Kontinuirana doza održavanja smanjena na 65%: $1260 \text{ mg/dan} \times 0,65 = 819 \text{ mg/dan}$

Unos na sat (računa se za razdoblje primjene od 16 sati dnevno): $819 \text{ mg} / 16 \text{ h} = 51 \text{ mg/sat}$

Odgovara protoku na sat: $51 \text{ mg/h} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5 - 2,6 \text{ ml/sat}$

Titracija kod prijelaza s levodopa/benzerazida na Lecigon

Entakapon povećava bioraspoloživost levodope iz standardnih oblika levodopa/benzerazida nešto više (5–10%) nego iz standardnih oblika levodopa/karbidope. Prijelaz s levodopa/benzerazida na Lecigon nije ispitivan.

Titracija kod prijelaza s levodopa/karbidopa/entakapona na Lecigon

Početno određivanje doze temelji se na bolesnikovom dnevnom unosu levodope. Početna jutarnja doza treba biti jednaka prethodnom jutarnjem uzimanju levodope plus volumen potreban za punjenje sonde. Kontinuirana doza održavanja uzima se 1:1 na temelju bolesnikovog dnevnog unosa levodope (bez jutarnje doze). Doze se zatim postepeno titriraju ovisno o kliničkoj slici, sve do postizanja željenog učinka.

Prijelaz na Lecigon s kombiniranog liječenja levodopa/DDC inhibitor/tolkapon nije ispitivan.

Prijelaz s istodobnog liječenja levodopom/karbidopom i agonistom dopamina na Lecigon

Kod prijelaza na liječenje samo Lecigonom s liječenja agonistom dopamina, u obzir treba uzeti rizik simptoma ustezanja agonista dopamina i potrebno je izbjegavati nagli prekid liječenja agonistom dopamina.

Praćenje liječenja

Nakon početne titracije, jutarnja doza i doza održavanja se podešavaju kroz nekoliko tjedana. Lecigon se u početku mora primjenjivati kao monoterapija. Ako su potrebni drugi lijekovi za Parkinsonovu bolest, mogu se uzimati istodobno (za istodobno liječenje Parkinsonove bolesti, vidjeti također dijelove 4.3 i 4.5). Ako prestane ili se promijeni liječenje drugim lijekovima za Parkinsonovu bolest, može biti potrebno podesiti doze Lecigona.

Iznenadno slabljenje terapijskog odgovora, s ponovnom pojavom motoričkih fluktuacija, mora pobuditi sumnju da se pomaknula sonda iz duodenuma/jejunuma u želudac. Položaj sonde mora se rendgenski odrediti te njezin kraj ponovno postaviti u duodenum/gornji jejunum ako je bila pomaknuta.

Liječenje u vezi s demencijom

U slučaju suspektne ili dijagnosticirane demencije sa sniženim pragom nastanka konfuzije, pumpom smije rukovati samo zdravstveno osoblje ili njegovatelj.

Zloupotreba lijeka

Ako se sumnja u zloupotrebu lijeka, na pumpi koja se koristi za Lecigon (Crono LECIG) postoji mogućnost zaključavanja. Ova funkcija onemogućava bolesniku da mijenja postavke pumpe.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Lecigona u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju uznapredovale Parkinsonove bolesti s teškim motoričkim fluktuacijama i hiperkinezijom/diskinezijom.

Stariji

Postoji značajno iskustvo primjene levodope/karbidope/entakapona u starijih bolesnika. Doze za sve bolesnike, uključujući stariju populaciju, određuju se individualno titracijom.

Oštećenje funkcije jetre

Doziranje Lecigona je individualizirano titracijom do doze koja daje optimalni učinak (što odgovara individualno optimiziranoj plazmatskoj izloženosti levodopi, karbidopi i entakaponu). Stoga su potencijalni učinci oštećene funkcije jetre na izloženost levodopi, karbidopi i entakaponu uračunati u titraciju doze. Ne postoje ispitivanja o farmakokinetici karbidope i levodope u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Eliminacija entakapona smanjena je u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, stoga se u takvih bolesnika preporuča oprezna titracija doze. Možda će trebati smanjiti dozu (vidjeti dio 5.2). Lecigon se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Doziranje Lecigona je individualizirano titracijom do doze koja daje optimalni učinak (što odgovara individualno optimiziranoj plazmatskoj izloženosti levodopi, karbidopi i entakaponu). Stoga su potencijalni učinci oštećene funkcije bubrega na izloženost levodopi, karbidopi i entakaponu uračunati u titraciju doze.

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetiku entakapona. Ne postoje specifična ispitivanja o farmakokinetici levodope i karbidope u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Stoga se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporuča oprezna titracija doze, uključujući bolesnike na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Prekid liječenja

Liječenje Lecigonom može se prekinuti bilo kada, tako da se izvadi sonda i ostavi ranu da zacijeli. Bolesnike, osobito ako primaju antipsihotike, mora se pažljivo pratiti u slučaju potrebe za naglim smanjenjem doze ili ako postane nužno prekinuti liječenje Lecigonom (vidjeti dio 4.4). Ako se liječenje prekine, potrebno je bolesniku dati drugu vrstu terapije.

Način primjene

Lecigon je gel za kontinuiranu intestinalnu primjenu (izravno u duodenum ili u gornji dio jejunuma). Za primjenu Lecigona smije se koristiti samo Crono LECIG (CE 0476) pumpa. **Priručnik s uputama za korištenje prijenosne pumpe dostavljen je zajedno s pumpom.**

Kako bi se utvrdilo reagira li bolesnik dobro na ovu metodu liječenja, treba se razmotriti privremena nazoduodenalna/nazojejunalna sonda prije postavljanja trajne perkutane endoskopske gastrostome s jejunalom sondom (PEG-J). U slučajevima gdje liječnik smatra da ova procjena nije potrebna, može se odustati od probne faze s nazojejunalnom sondom i direktno započeti liječenje postavljanjem PEG-J sonde.

Za dugotrajno liječenje, gel treba primjenjivati uz pomoć prijenosne pumpe izravno u duodenum ili gornji jejunum kroz trajnu sondu (vanjska transabdominalna sonda i unutarnja intestinalna sonda) preko perkutane endoskopske gastrostome. Ako iz nekog razloga perkutana endoskopska gastrostoma nije prikladna, može se razmotriti radiološka priprema gastrojejunostome. Zahvat i prilagodbe doze moraju se provesti u suradnji s neurološkom klinikom.

Zamjena uloška

Prije korištenja, uložak se mora pričvrstiti za prijenosnu pumpu, a sustav spojiti na sondu, u skladu s uputama.

Ulošci su samo za jednokratnu primjenu i ne smiju se koristiti duže od 24 sata.

Dozirna pumpa s umetnutim uloškom može se nositi blizu tijela do 16 sati. Za liječenje preko noći, pumpa ne smije biti blizu tijela, ali na primjer može se držati pokraj na noćnom ormariću.

Otvoreni uložak može se koristiti do sljedećeg dana, odnosno do 24 sata od prvog otvaranja. Uložak se uklanja iz pumpe nakon 24 sata primjene ili kada se iskoristi, ovisno što se prije dogodi.

Do trenutka isteka roka valjanosti, gel može postati lagano žut/crvenkast. To ne utječe na koncentraciju lijeka ili liječenje.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- glaukom uskog kuta
- teško zatajenje srca
- teška srčana aritmija
- akutni moždani udar
- teško oštećenje funkcije jetre
- neselektivni inhibitori monoaminoooksidaze (MAO) i selektivni MAO inhibitori tipa A su kontraindicirani za primjenu s Lecigonom. Najmanje dva tjedna prije započinjanja liječenja Lecigonom mora se obustaviti primjena navedenih inhibitora. Lecigon se može primjenjivati istodobno s MAO inhibitorom selektivnim za MAO tipa B (npr. selegilinklorid), u dozi koju preporučuje njegov proizvođač (vidjeti dio 4.5).
- stanja kod kojih su kontraindicirani adrenergici, npr. feokromocitom, hipertireoza i Cushingov

sindrom

- prethodni neuroleptički maligni sindrom (NMS) i/ili netraumatska rabdomioliza
- u bolesnika sa sumnjivim nedijagnosticiranim kožnim lezijama ili melanomom u anamnezi (levodopa može aktivirati maligni melanom).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se primjena Lecigona u liječenju ekstrapiramidnih reakcija izazvanih lijekovima.

Lecigon se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca, teškom kardiovaskularnom ili plućnom bolešću, bronhalnom astmom, bubrežnom, jetrenom ili endokrinom bolešću, te s peptičkim ulkusom ili konvulzijama u anamnezi.

U bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi koji kao posljedicu imaju atrijske nodalne ili ventrikularne aritmije, srčanu funkciju mora se pažljivo pratiti tijekom početnih prilagodbi doze.

Sve bolesnike liječene Lecigonom mora se pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja mentalnih promjena, depresije sa suicidalnim sklonostima i ostalih ozbiljnih mentalnih promjena. Bolesnike koji su imali ili imaju psihozu mora se liječiti s oprezom.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni s antipsihoticima koji blokiraju dopaminske receptore, osobito s antagonistima D₂ receptora, a bolesnika se mora pažljivo pratiti radi otkrivanja nestanka terapijskog djelovanja ili pogoršanja simptoma parkinsonizma; vidjeti dio 4.5.

Bolesnike s kroničnim glaukomom širokog kuta može se uz oprez liječiti Lecigonom, uz uvjet da je intraokularni tlak dobro kontroliran, a bolesnik pažljivo praćen radi otkrivanja promjena intraokularnog tlaka.

Lecigon može inducirati ortostatsku hipotenziju. Zbog toga se bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu prouzročiti ortostatsku hipotenziju, Lecigon mora davati uz oprez; vidjeti dio 4.5.

Djelatne tvari lijeka Lecigon su povezane sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna u bolesnika s Parkinsonovom bolešću pa je zbog toga nužan oprez pri vožnji i rukovanju strojevima (vidjeti dijelove 4.7 i 4.8).

Pri naglom prestanku primjene antiparkinsonika prijavljen je skup simptoma sličan malignom neuroleptičkom sindromu (NMS), uključujući mišićnu rigidnost, povišenu tjelesnu temperaturu, mentalne promjene (npr. agitacija, konfuzija, koma) i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u serumu. Rabdomioliza zbog malignog neuroleptičkog sindroma ili teške diskinezije rijetko su primijećene kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Od stavljanja entakapona u promet, zabilježeni su izolirani slučajevi NMS-a, posebno nakon naglog smanjenja doze ili prekida primjene entakapona i drugih istodobno danih dopaminergičkih lijekova. Bolesnike se mora pažljivo pratiti ako se doza Lecigona smanji ili liječenje naglo prekine, osobito ako istodobno primaju antipsihotike/neuroleptike.

Bolesnike se mora redovito pratiti zbog razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni da se simptomi u ponašanju kod poremećaja kontrole nagona, kao što su patološko kockanje, pojačan libido i hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje, mogu javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu, uključujući Lecigon. Preporučuje se razmotriti liječenje ako se razviju takvi simptomi.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da bolesnici s Parkinsonovom bolešću imaju viši rizik od razvoja melanoma nego opća populacija. Nije jasno je li povišeni rizik zabilježen zbog Parkinsonove bolesti ili drugih faktora kao što je primjena lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti. Stoga se savjetuje da bolesnici i njegovatelji redovno prate pojavu melanoma pri primjeni Lecigona. Idealno, odgovarajuće kvalificirane

osobe (npr. dermatolozi) bi trebale raditi periodične preglede kože.

Ako je potrebna opća anestezija, liječenje Lecigonom može se nastaviti onoliko dugo koliko bolesnik smije primati tekućinu i lijekove na usta. Ako se liječenje privremeno mora prekinuti, Lecigon se u istoj dozi može nastaviti primjenjivati čim bude dopušten peroralan unos tekućine.

Može biti potrebno smanjiti dozu Lecigona kako bi se izbjegle diskinezije inducirane levodopom.

Tijekom produljena liječenja Lecigonom preporučuje se periodično kontrolirati jetrenu, hematopoetsku, kardiovaskularnu i bubrežnu funkciju.

Lecigon sadrži hidrazin, razgradni produkt karbidope koji može biti genotoksičan i moguće kancerogen. Prosječna preporučena dnevna doza Lecigona je 46 ml (odgovara 1,6 mg hidrazina dnevno), a maksimalna preporučena dnevna doza Lecigona je 100 ml (odgovara maksimalno 3,5 mg hidrazina dnevno). Klinički značaj ove izloženosti hidrazinu nije poznat.

Ako je bolesnik već imao operativne zahvate gornjeg dijela abdomena, može biti teškoća prilikom pripreme gastrostome ili jejunostome.

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su komplikacije za levodopu/karbidopu koje uključuju apsces, bezoar, ileus, eroziju/čir na mjestu ugradnje, intestinalno krvarenje, intestinalnu ishemiju, intestinalnu opstrukciju, intestinalnu perforaciju, intususcepciju, pankreatitis, peritonitis, pneumoniju (uključujući aspiracijsku pneumoniju), pneumoperitoneum, infekciju rane nakon operacije i sepsu. Bezoari su zadržane nakupine neprobavljivih tvari (kao što su neprobavljiva vlakna povrća ili voća) u probavnom traktu. Bezoar oko vrha jejunalne sonde može biti ishodišna točka za intestinalnu opstrukciju ili stvaranje intususcepcije. Većina bezoara nalazi se u želucu, ali mogu se naći i drugdje u probavnom traktu. Bol u abdomenu može biti simptom gore navedenih komplikacija. Neki od ovih događaja mogu rezultirati ozbiljnim ishodima, kao što je operacija ili smrt. Bolesnike se mora savjetovati da obavijeste liječnika ako osjete bilo koji od simptoma povezanih s gore navedenim događajima.

Zbog smanjene sposobnosti rukovanja sustavom (pumpa, sonda) može doći do komplikacija. U takvim slučajevima njegovatelj (npr. medicinska sestra, pomoćna medicinska sestra ili član obitelji) treba pomoći bolesniku.

Iznenadno ili postupno pogoršanje bradikinezije može ukazivati na to da je iz bilo kojeg razloga došlo do opstrukcije unutar sustava za primjenu lijeka, što treba biti ispitano.

Smanjenje tjelesne težine povezano je djelatnim tvarima u lijeku Lecigon, stoga njegovatelji trebaju biti svjesni te mogućnosti. Preporuča se praćenje tjelesne težine kako bi se spriječilo teško smanjenje, osobito u bolesnika s proljevom. Kod bolesnika koji imaju proljev, preporučuje se praćenje tjelesne težine kako bi se izbjegla mogućnost prekomjernog smanjenja tjelesne težine. Pojava dugotrajne ili ustrajne dijareje tijekom primjene entakapona može biti znak za kolitis. Kod dugotrajne ili stalne dijareje, treba prekinuti davanje lijeka i razmotriti odgovarajuća liječenja i pretrage.

Ako je potrebno, zamjenu Lecigona levodopom ili DDC inhibitorom bez entakapona ili druge dopaminergičke terapije treba učiniti polako. Može biti potrebno povećati dozu levodope.

Za bolesnike s progresivnom anoreksijom, astenijom i smanjenjem tjelesne težine u relativno kratkom vremenu, treba razmotriti opću medicinsku procjenu, uključujući funkciju jetre.

Levodopa/karbidopa može uzrokovati lažno pozitivne rezultate kada se u urinu ketoni ispituju pomoću test trakice i ova se reakcija ne mijenja zagrijavanjem uzorka urina. Upotreba metoda glukoza oksidaze može dati lažno negativne rezultate glikozurije.

Sindrom poremećene regulacije dopamina (engl. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) je poremećaj ovisnosti koji dovodi do prekomjerne primjene lijeka, a primijećen je u nekih bolesnika liječenih levodopom/karbidopom. Prije uvođenja liječenja bolesnike i njihove negovatelje potrebno je upozoriti na mogući rizik od razvoja sindroma poremećene regulacije dopamina (vidjeti i dio 4.8).

Ako se sumnja u zlouporabu lijeka, na pumpi koja se koristi za Lecigon (Crono LECIG) postoji mogućnost zaključavanja.

U bolesnika liječenih lijekom Duodopa (levodopa/karbidopa intestinalni gel) prijavljena je polineuropatija. Prije početka liječenja lijekom Lecigon potrebno je ocijeniti imaju li bolesnici polineuropatiju u anamnezi odnosno jesu li prisutni znakovi polineuropatije ili poznati faktori rizika te je tu ocjenu potrebno periodički ponavljati.

Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija po ml. Jedan uložak sadrži 166 mg natrija što odgovara 8,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s Lecigonom. Sljedeće interakcije poznate su za kombinacije levodope/karbidope i entakapona/levodope/karbidope.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Lecigona sa sljedećim lijekovima:

Antihipertenzivi

Zabilježena je simptomatska posturalna hipotenzija kada je kombinacija levodope i inhibitora dekarboksilaze uvedena u terapiju bolesnika koji već primaju antihipertenzive. Može biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva.

Antidepresivi

Primjena neselektivnih MAO inhibitora i selektivnih MAO inhibitora tipa A je kontraindicirana za primjenu s Lecigonom. Najmanje dva tjedna prije započinjanja liječenja Lecigonom mora se obustaviti primjena navedenih inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Bilo je rijetkih prijava nuspojava, uključujući hipertenziju i diskineziju, kao posljedice istodobne primjene tricikličkih antidepresiva i pripravaka karbidope/levodope.

Značajan broj bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječen je kombinacijom levodope, karbidope, entakapona i tricikličkih antidepresiva i nisu zabilježene farmakodinamičke interakcije. Ipak, potreban je oprez kod istodobne primjene antidepresiva i Lecigona.

Antikolinergici

Antikolinergici mogu djelovati sinergistički s levodopom u smanjenju tremora. Međutim, istodobna primjena može uzrokovati egzacerbaciju abnormalnih nevoljnih pokreta. Antikolinergici mogu smanjiti učinke levodope odgađajući njezinu apsorpciju. Može biti potrebno prilagoditi dozu Lecigona.

Ostali lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti

Lecigon se može istodobno primjenjivati s preporučenom dozom MAO inhibitora selektivnim za MAO tipa B (npr. selegilinklorid). Istodobna primjena selegilina i levodope/karbidope povezana je s ozbiljnom ortostatskom hipotenzijom. Možda će biti potrebno smanjiti dozu Lecigona kada se uvodi selektivni MAO-B inhibitor.

Amantadin i agonisti dopamina poput piribedila imaju sinergistički učinak s levodopom i mogu dovesti do porasta štetnih događaja povezanih s levodopom. Može biti potrebno prilagoditi dozu Lecigona.

Ostali lijekovi

Antagonisti dopaminskih receptora (neki antipsihotici, npr. fenotiazini, butirofenoni i risperidon, te antiemetici, npr. metoklopramid), benzodiazepini, izoniazid, fenitoin i papaverin mogu smanjiti terapijski učinak levodope. Bolesnike koji te lijekove uzimaju istodobno s Lecigonom potrebno je pažljivo motriti kako bi se uočio gubitak terapijskog odgovora.

Simptomimetici mogu pojačati kardiovaskularne štetne događaje povezane s levodopom.

Levodopa u gastrointestinalnom traktu tvori kelate sa željezom, što dovodi do smanjene apsorpcije levodope. Stoga Lecigon i oralne preparate željeza treba uzeti s razmakom od najmanje 2-3 sata. Na primjer, željezo se može uzeti prije spavanja ako bolesnik ne koristi pumpu tijekom noći.

Zbog afiniteta entakapona prema P450 2C9 *in vitro* (vidjeti dio 5.2), Lecigon može potencijalno interferirati s lijekovima čiji metabolizam ovisi o ovom izoenzimu, kao što je S-varfarin. Međutim, u jednom ispitivanju interakcija na zdravim dobrovoljcima, entakapon nije promijenio razine S-varfarina u plazmi, dok je AUC R-varfarina porastao prosječno za 18% (90%CI: 11-26%). INR vrijednosti porasle su prosječno za 13% (90%CI: 6-19%). Zbog toga se preporučuje kontroliranje INR-a kada se Lecigon počinje primjenjivati bolesnicima koji primaju varfarin.

Učinak istodobne primjene antacida i Lecigona na bioraspoloživost levodope nije ispitivan.

Interakcije s hranom

S obzirom na to da se levodopa za apsorpciju natječe s određenim aminokiselinama, apsorpcija levodope može biti poremećena u bolesnika koji su na režimu prehrane s visokim udjelom proteina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni levodope/karbidope/entakapona u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pojedinačnih djelatnih tvari (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Ne preporučuje se koristiti Lecigon tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim kada je korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Levodopa, a moguće i metaboliti levodope, izlučuju se u majčino mlijeko. Postoje dokazi da je laktacija potisnuta tijekom liječenja levodopom.

Nije poznato izlučuju li se karbidopa i entakapon ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se karbidopa i entakapon izlučuju u mlijeko životinja, ali nije poznato izlučuju li se u humano majčino mlijeko.

Nema dovoljno podataka o učincima levodope/karbidope/entakapona i njihovih metabolita na novorođenčad/dojenčad. Dojenje stoga treba izbjegavati za vrijeme liječenja Lecigonom.

Plodnost

Nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost u nekliničkim ispitivanjima zasebno s karbidopom, zasebno s levodopom ili zasebno s entakaponom. Ispitivanja plodnosti s kombinacijom levodope, karbidope i entakapona nisu provedena na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lecigon može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Levodopa, karbidopa i entakapon mogu prouzročiti omaglicu i ortostatsku hipotenziju. Zbog toga je nužan oprez pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima.

Bolesnike koji se liječe Lecigonom i kod kojih se javljaju somnolencija i/ili iznenadne epizode spavanja

mora se upozoriti da se suzdrže od vožnje i sudjelovanja u aktivnostima tijekom kojih, zbog smanjene pripravnosti, mogu sebe ili druge dovesti u rizik od ozbiljne ozljede ili smrti (npr. tijekom rukovanja strojevima), sve dok takve rekurentne epizode i somnolencija ne prestanu; vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Očekivani sigurnosni profil Lecigona temelji se na podacima dostupnim iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet intestinalnog gela levodopa/karbidopa i oralne kombinacije levodopa/karbidopa/entakapon.

Nuspojave povezane s lijekom koje se često događaju kod primjene intestinalnog gela levodopa/karbidopa, i mogu se stoga javiti kod Lecigona, uključuju mučninu i diskineziju. Nuspojave povezane sa sustavom za primjenu lijeka i postupkom koje se često događaju kod primjene intestinalnog gela levodopa/karbidopa, i mogu se stoga javiti kod Lecigona, uključuju bol u abdomenu, komplikacije prilikom postavljanja sustava za primjenu lijeka, pretjeranu granulaciju tkiva, eritem na mjestu reza, infekciju rane nakon operacije, iscjedak nakon postupka, bol povezanu sa zahvatom i reakciju na mjestu primjene postupka. Većina ovih nuspojava zabilježena je rano u ispitivanjima, nastavno na postupak perkutane endoskopske gastrotome i dogodila se tijekom prvih 28 dana.

Najčešće prijavljivane nuspojave oralne kombinacije levodopa/karbidopa/entakapon su diskinezije (u otprilike 19% bolesnika), gastrointestinalni simptomi uključujući mučninu i proljev (u otprilike 15%, odnosno 12% bolesnika), poremećaji mišićnog sustava i vezivnog tkiva (u otprilike 12% bolesnika) te bezopasna kestenjasta diskoloracija mokraće (kromaturija, u otprilike 10% bolesnika). U kliničkim ispitivanjima oralne kombinacije levodopa/karbidopa/entakapona ili entakapona u kombinaciji s levodopom/DDC inhibitorom, zabilježeni su ozbiljne nuspojave gastrointestinalnog krvarenja (manje često) i angioedem (rijetko).

Ozbiljni hepatitis s uglavnom kolestatskim obilježjima, rabdomioliza i neuroleptički maligni sindrom mogu se javiti uz oralnu kombinaciju levodopa/karbidopa/entakapon, iako takvi slučajevi nisu bili otkriveni u podacima iz kliničkih ispitivanja.

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje Lecigona koje je obuhvatilo 11 bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću. Nuspojave za koje se smatra da su povezane s Lecigonom bile su glavobolja, mučnina i omaglica. U tom 2-dnevnom ispitivanju nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Nije bilo nuspojava povezanih s pumpom tijekom primjene Lecigona.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom lijeka, postupkom i sustavom za primjenu lijeka, zabilježene u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja u promet intestinalnog gela levodopa/karbidopa i oralne kombinacije levodopa/karbidopa/entakapon, navedene su u Tablici 1 na temelju učestalosti pojavljivanja i organskog sustava.

Za oralnu kombinaciju levodopa/karbidopa/entakapona nuspojave navedene u Tablici 1 sastavljene su iz dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja te podataka prikupljenih nakon stavljanja u promet entakapona za kombiniranu terapiju s levodopom/DCC inhibitorom.

Tablica 1. Podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja u promet intestinalnog gela levodopa/karbidopa i oralne kombinacije levodopa/karbidopa/entakapon

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<u>Nuspojave povezane s lijekom</u>					

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija urinarnog trakta				
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	leukopenija, trombocitopenija		agranulocitoza
Poremećaji imunološkog sustava					anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	gubitak težine	povišene razine aminokiselina (povišena metilmalonična kiselina), povišen homocistein u krvi, smanjen apetit, porast težine, nedostatak vitamina B6, nedostatak vitamina B12			
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost, depresija, nesanica	noćne more, agitacija, konfuzija, halucinacije, poremećaj kontrole ponašanja, psihotični poremećaj, iznenadni san, poremećaj spavanja	samoubojstvo, dezorijentacija, euforija, strah, pojačan libido (vidjeti dio 4.4), pokušaj samoubojstva / suicidalno ponašanje	abnormalne misli	sindrom poremećene regulacije dopamina ^a
Poremećaji živčanog sustava	diskinezija, Parkinsonova bolest / pogoršanje parkinsonizma (npr. badikinezija)	omaglica, distonija, glavobolja, hipoestezija, „on-off“ epizode, parestezije, polineuropatija, somnolencija, sinkopa, tremor, hiperkinezija	ataksija, konvulzije		neuroleptički maligni sindrom, poremećaj pamćenja, demencija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji oka		zamagljen vid	glaukom uskog kuta, blefarospazam, diplopija, optička ishemijska neuropatija		
Srčani poremećaji		nepravilna srčana frekvencija, ishemijska bolest srca osim infarkta miokarda (npr. angina pectoris)	palpitacije, infarkt miokarda		
Krvožilni poremećaji	ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija	flebitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja, orofaringealna bol, aspiracijska pneumonija	disfonija	abnormalno disanje	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, konstipacija, dijareja	abdominalna distenzija, abdominalna bol, abdominalna neugoda, suha usta, disgeuzija, dispepsija, disfagija, flatulencija, povraćanje	kolitis, gastrointestinalno krvarenje, prekomjerno slinjenje	bruksizam, glosodinija, štucavica, promjena boje sline	
Poremećaji jetre i žuči			abnormalni test funkcije jetre		hepatitis s primarno kolestatskim elementima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		kontaktni dermatitis, hiperhidroza, pruritus, osip	alopecija, eritem, urtikarija, promjena boje kože, kose, noktiju i znoja	maligni melanom (vidjeti dio 4.4), angioedem	
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol mišića i tkiva, mišićno- koštana bol	artralgija, mišićni spazmi, bol u vratu			rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	kromaturija	urinarna inkontinencija, retencija urina			

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				prijapizam	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		astenija, bol u prsima, umor, poremećaj hodanja, bol, periferni edem	malaksalost		
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	pad				
<u>Nuspojave povezane s postupkom i sustavom za primjenu lijeka</u>					
Infekcije i infestacije	infekcije rane nakon operacije	celulitis na mjestu reza, infekcija nakon postupka	apsces nakon operacije		sepsa
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, peritonitis, pneumoperitoneum	bezoar, ishemijski kolitis, gastrointestinalna ishemija, gastrointestinalna opstrukcija, pankreatitis, krvarenje u tankom crijevu, čir u tankom crijevu, perforacija debelog crijeva, intususcepcija		gastrična perforacija, gastrointestinalna perforacija, ishemija tankog crijeva, perforacija tankog crijeva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	prekomjerna granulacija tkiva				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	komplikacije postavljanja sustava za primjenu lijeka ^b	pomicanje sustava za primjenu lijeka, okluzija sustava za primjenu lijeka			

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	eritem na mjestu reza, iscjedak nakon postupka, bol tijekom postupka, reakcija na mjestu postupka	komplikacije s gastrointestinal nom stomom, bol na mjestu reza, postoperativni ileus, komplikacije nakon postupka, nelagoda nakon postupka, krvarenje nakon postupka			

^a Sindrom poremećene regulacije dopamina je poremećaj ovisnosti primijećen u nekih bolesnika liječenih levodopom/karbidopom. Pogođeni bolesnici pokazuju kompulzivni obrazac pogrešne primjene dopaminergičkih lijekova u dozama većim od onih dovoljnih za kontrolu motoričkih simptoma, što u nekim slučajevima može dovesti do teških diskinezija (vidjeti dio 4.4).

^b Komplikacija prilikom postavljanja sustava za primjenu lijeka bila je često prijavljena nuspojava za obje vrste sonda, nazojejunalnu i PEG-J. Ova nuspojava bila je prijavljena zajedno s jednom ili više od sljedećih nuspojava za nazojejunalnu sondu: orofaringealna bol, abdominalna distenzija, bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, bol, iritacija grla, gastrointestinalna ozljeda, ezofagealno krvarenje, anksioznost, disfagija i povraćanje. Za PEG- J, ova nuspojava bila je prijavljena zajedno s jednom ili više sljedećih nuspojava: bol u abdomenu, nelagoda u abdomenu, abdominalna distenzija, flatulencija ili pneumoperitoneum. Ostale nuspojave koje su prijavljene zajedno s komplikacijama postavljanja sustava za primjenu lijeka uključivale su nelagodu u abdomenu, čir na dvanaesniku, krvarenje, erozivni duodenitis, erozivni gastritis, gastrointestinalno krvarenje, peritonitis, pneumoperitoneum i čir na tankom crijevu.

Pomicanje intestinalne sonde nazad u želudac ili opstrukcija unutar sustava za primjenu lijeka dovodi do ponovnog pojavljivanja motoričkih fluktuacija.

Sljedeće dodatne nuspojave su zabilježene s oralnom levodopom/karbidopom kao rijetke (≥1/10 000 i <1/1000): hemolitička anemija, trizmus, Hornerov sindrom, midrijaza, okulogirijska kriza i Henoch-Schönleinova purpura. Sljedeća dodatna nuspojava zabilježena je kao vrlo rijetka (<1/10,000): agranulocitoza.

Laboratorijske vrijednosti:

Prijavljene su sljedeće abnormalnosti laboratorijskih vrijednosti tijekom liječenja levodopom/karbidopom: povišene vrijednosti ureje, alkalne fosfataze, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubina, šećera u krvi, kreatinina, mokraćne kiseline i pozitivan Coombsov test te snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Prijavljene su i leukociturija, bakteriurija i hematurija.

Opis odabranih nuspojava

Uvođenje entakapona u postojeće liječenje levodopom/DDC inhibitorom može uzrokovati početni porast dopaminergičke aktivnosti (npr. diskinezija, mučnina i povraćanje). Smanjenje doze levodope smanjuje težinu i učestalost tih dopaminergičkih reakcija.

Poremećaji kontrole impulsa

Patološko kockanje, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se javiti u bolesnika liječenih agonistima dopamina i/ili drugim

dopaminergičkim lijekovima koji sadrže levodopu, uključujući Lecigon (vidjeti dio 4.4).

Somnolencija i epizode iznenadnog nastupa sna

Entakapon udružen s levodopom bio je povezan sa slučajevima somnolencije i epizodama iznenadnog nastupa sna u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. Stoga je potreban oprez kod vožnje i rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.7).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Najistaknutiji klinički simptomi predoziranja levodopom/karbidopom su distonija i diskinezija. Blefarospazam može biti rani znak predoziranja. Piridoksin nema učinka na poništenje djelovanja Lecigona. Bolesnika se mora elektrokardiografski pratiti i pažljivo motriti zbog pojave srčanih aritmija. Ako je potrebno, treba primijeniti odgovarajući antiaritmik. Mora se uzeti u obzir mogućnost da je bolesnik uz Lecigon uzeo i druge lijekove. Nije poznata vrijednost dijalize kao liječenja predoziranja. Podaci uključuju izolirane slučajeve predoziranja, u kojima su najviše prijavljene dnevne doze levodope i entakapona bile najmanje 10 000 mg, odnosno 40 000 mg. Akutni simptomi i znakovi u ovim slučajevima uključivali su agitaciju, konfuzno stanje, komu, bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, Cheyne-Stokesovo disanje, diskoloraciju kože, jezika i konjunktive te kromaturiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, dopa i dopa derivati
ATK oznaka: N04BA03

Mehanizam djelovanja

Lecigon je kombinacija levodope, karbidope hidrata i entakapona (omjer 4:1:4) u gelu za kontinuiranu intestinalnu infuziju kod uznapredovale Parkinsonove bolesti s teškim motoričkim fluktuacijama i hiperkinezijom/diskinezijom.

Prema sadašnjem shvaćanju, simptomi Parkinsonove bolesti su povezani s pražnjenjem dopamina u corpusu striatumu. Dopamin ne prolazi krvnomoždanu barijeru.

Levodopa, metabolički prekursor dopamina, prelazi krvnomoždanu barijeru i olakšava simptome bolesti. Kako se levodopa ekstenzivno metabolizira na periferiji u tkivima, samo mali dio primijenjene doze dopijeva u središnji živčani sustav kada se levodopa primijeni bez inhibitora metaboličkih enzima.

Karbidopa je periferni DDC inhibitor koji smanjuje periferni metabolizam levodope u dopamin, što znači da je veća količina levodope dostupna za mozak. Kada je dekarboksilacija levodope smanjena preko dodavanja DDC inhibitora, može se koristiti manja doza levodope i incidencija nuspojava, kao što je mučnina, može biti smanjena.

Inhibiranjem dekarboksilaze pomoću DDC-inhibitora, COMT postaje glavni periferni metabolički put. Entakapon je reverzibilan, specifičan i uglavnom periferno aktivan COMT inhibitor namijenjen za istodobnu primjenu s levodopom. Entakapon usporava klirens levodope iz krvotoka čime se postiže povećanje površine ispod krivulje (AUC) u farmakokinetičkom profilu levodope. Posljedično je klinički odgovor na levodopu pojačan i produljen.

Intestinalna infuzija individualno ispitanih doza Lecigona održava stalne koncentracije levodope u plazmi

unutar individualnog terapijskog raspona.

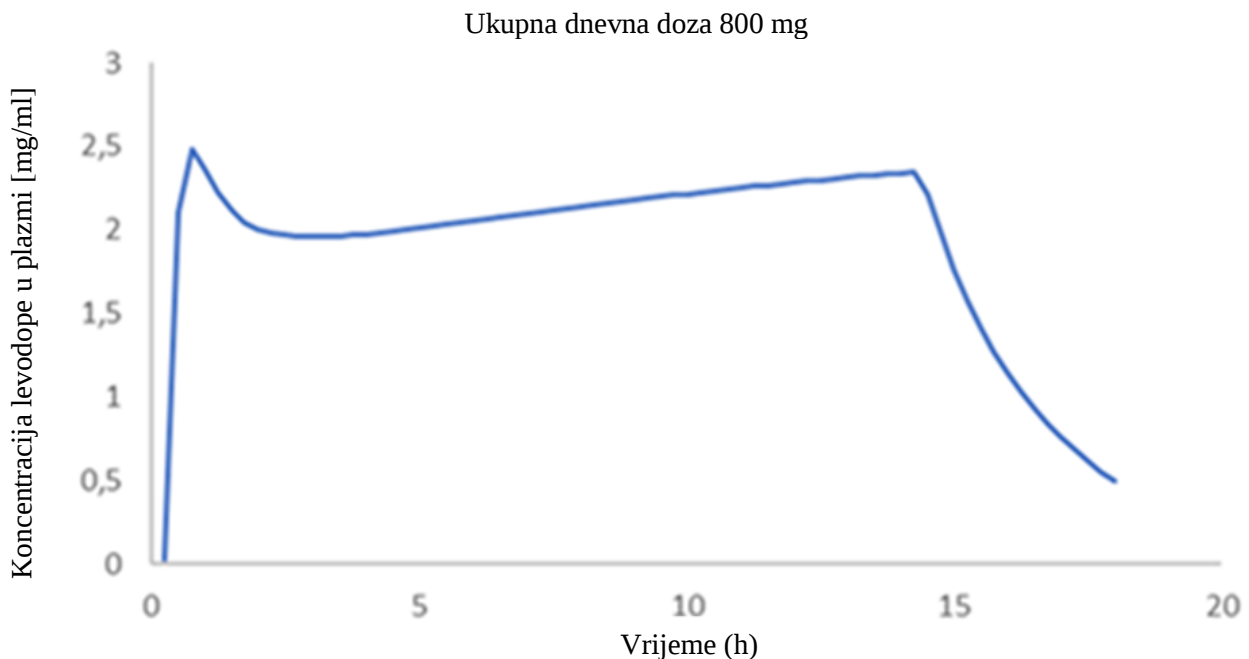
5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lecigon se primjenjuje preko umetnute sonde izravno u duodenum ili gornji dio jejunuma. Postoje značajne inter- i intraindividualne varijabilnosti u apsorpciji levodope, karbidope i entakapona. I levodopa i entakapon se apsorbiraju i eliminiraju brzo, dok se karbidopa apsorpira i eliminira nešto sporije od levodope. Obroci bogati velikim neutralnim aminokiselinama mogu odgoditi i smanjiti apsorpciju levodope. Hrana ne utječe značajno na apsorpciju entakapona.

U otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju (n=11) s križnim dizajnom, uključujući Duodopu kao komparatora, intestinalna primjena Lecigona brzo je dovela do terapijske razine levodope u plazmi. Tijekom infuzije održavale su se usporedive razine levodope i za Lecigon i za Duodopu, ali tijekom dana primijećena je postupno povećana koncentracija levodope u plazmi za Lecigon u odnosu na Duodopu. Lecigon je imao statistički značajno veću bioraspoloživost levodope u usporedbi s Duodopom izračunato tijekom infuzije, $AUC_{0-14h}/doza$ (omjer: 1,38; 95% interval pouzdanosti [CI]: 1,26-1,51). Nakon završetka infuzije, razine levodope brzo su se smanjile. Varijabilnost koncentracije levodope u plazmi kod pojedinca bila je mala (13,8%) unutar intervala od 3 do 14 sati nakon početka infuzije Lecigona.

Primjer očekivanog profila koncentracije u plazmi kroz vrijeme, s konstantnom dozom održavanja, prikazan je na Slici 1. Ako je potrebno, moguće je koristiti više doza održavanja dnevno/24-satno razdoblje (opisano u dijelu 4.2. Doziranje).



Slika 1: Primjer profila koncentracije levodope u plazmi kroz vrijeme za ukupnu dnevnu dozu od 800 mg

levodope s jutarnjom dozom (176 mg) i kontinuiranom dozom održavanja (45 mg/h) kroz dan (simulacija temeljena na populacijskom PK modelu).

Distribucija

Volumen distribucije i levodope (0,36-1,6 l/kg) i entakapona (0,27 l/kg) u stanju ravnoteže je relativno malen, a podaci za karbidopu nisu dostupni.

Levodopa se veže na bjelančevine plazme samo malim udjelom (oko 10-30%), karbidopa se veže otprilike 36%, dok se entakapon ekstenzivno veže (oko 98%) - uglavnom na serumski albumin. U terapijskim koncentracijama, entakapon ne istiskuje druge djelatne tvari koje se vežu u velikoj mjeri (npr. varfarin, salicilna kiselina, fenilbutazon ili diazepam), niti ove tvari u terapijskim ili višim koncentracijama istiskuju entakapon u značajnijoj mjeri.

Biotransformacija i eliminacija

Levodopa se ekstenzivno metabolizira u različite metabolite: dekarboksilacija pomoću dopa dekarboksilaze (DDC) i O-metilacija pomoću COMT dva su najvažnija metabolička puta.

Karbidopa se metabolizira u dva glavna metabolita koji se primarno izlučuju mokraćom kao glukuronidi ili nekonjugirani spojevi. Nepromijenjena karbidopa čini 30% ukupnog izlučivanja mokraćom.

Entakapon se gotovo u potpunosti metabolizira prije izlučivanja mokraćom (10-20%) i žuči/stolicom (80-90%). Glavni metabolički put je glukuronidacija entakapona i njegovog aktivnog metabolita, cis-izomera, koji čini oko 5% ukupne količine u plazmi.

Ukupni klirens za levodopu nalazi se u rasponu od 0,55–1,38 l/kg/h, dok za entakapon iznosi oko 0,70 l/kg/h. Poluvrijeme eliminacije je 0,6–1,3 sati za levodopu, 2–3 sata za karbidopu i 0,4–0,7 sati za entakapon, kada se primjenjuju odvojeno. Srednje procijenjeno poluvrijeme eliminacije za levodopu kod liječenja Lecigonom bilo je 2 sata.

Podaci iz *in vitro* ispitivanja uz korištenje humanih jetrenih mikrosomalnih preparata ukazuju da entakapon inhibira citokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon je pokazao malo ili nikakvo inhibiranje drugih tipova P450 izoenzima (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A i CYP2C19).

Posebne populacije

Stariji

Kada se levodopa daje bez karbidope i entakapona, apsorpcija levodope je veća i izlučivanje polaganije u starijih nego u mlađih osoba. Međutim, nakon kombinacije karbidope s levodopom, apsorpcija levodope je slična kod starijih i mlađih osoba, ali je AUC još uvijek 1,5 puta veći u starijih zbog smanjene aktivnosti DDC-a i nižeg klirensa sa starenjem. Nema značajnih razlika u AUC karbidope ili entakapona između mlađih (45–64 godina) i starijih osoba (65–75 godina).

Spol

Bioraspoloživost levodope je značajno viša u žena nego u muškaraca, čak i uz entakapon. Razlika je u prvom redu zbog razlike u tjelesnoj težini. Kod karbidope i entakapona za bioraspoloživost ne postoje razlike među spolovima.

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam entakapona je usporen kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B) dovodeći do povišene koncentracije entakapona u plazmi u fazi apsorpcije, kao i u fazi eliminacije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4). Nema posebnih ispitivanja farmakokinetike karbidope i levodope u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, savjetuje se oprezna primjena Lecigona u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Lecigon se ne smije koristiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre; vidjeti dio 4.3.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetiku entakapona. Nema posebnih ispitivanja farmakokinetike levodope i karbidope u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Stoga se preporučuje oprezno titrirati dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući bolesnike na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Tijekom ispitivanja reproduktivne toksičnosti, i levodopa i kombinacija karbidope/levodope prouzročile su visceralne i koštane malformacije kod kunića.

Konvencionalna ispitivanja levodope, karbidope i entakapona, pojedinačno ili u kombinaciji, ne ukazuju na poseban rizik za ljude u pogledu sigurnosne farmakologije, opće toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U ispitivanjima opće toksičnosti ponovljenih doza s entakaponom opažena je anemija, najvjerojatnije zbog svojstva entakapona da stvara kelate sa željezom. Vezano uz reproduktivnu toksičnost entakapona, zabilježeno je smanjenje težine ploda i blago usporen razvoj kostiju u kunića tretiranih dozama kojima se postižu sistemske razine izloženosti u terapijskom rasponu.

Levodopa, kao i kombinacija karbidope i levodope, izazvale su visceralne i koštane malformacije u kunića.

Hidrazin je razgradni produkt karbidope. U ispitivanjima na životinjama pokazala se značajna sistemska toksičnost hidrazina, pogotovo prilikom izloženosti inhalacijom. Ova ispitivanja su pokazala da je hidrazin hepatotoksičan, toksičan prema SZS-u (iako nije opisano nakon oralne primjene), genotoksičan i kancerogen (vidjeti i dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

karmelozanatrij
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

26 tjedana

Otvoreni uložak: odmah upotrijebiti. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek se mora upotrijebiti unutar 24 sata. Dozirna pumpa s umetnutim uloškom može se nositi blizu tijela do 16 sati. Tijekom noćnog liječenja pumpa se ne smije nositi blizu tijela, nego se može, na primjer, držati na noćnom ormariću. Sav neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati i prevoziti na hladnom (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

47 ml gela u polipropilenskom ulošku. Širi kraj je zatvoren klipnim čepom izrađenim od poliizoprenske gume, a otvor začepljen kapicom od polipropilena.

Kutija sa sedam uložaka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ulošci su samo za jednokratnu uporabu. Otvoreni uložak ne smije se ponovno koristiti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-490631567

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. studenog 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.11.2023.