

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intestinalgel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml gel inneholder 20 mg levodopa, 5 mg karbidopamonohydrat (tilsvarende 4,6 mg vannfri karbidopa) og 20 mg entakapon.

47 ml gel (1 sylinderrampulle) inneholder 940 mg levodopa, 235 mg karbidopamonohydrat og 940 mg entakapon.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml gel inneholder 3,5 mg natrium (1 sylinderrampulle inneholder 166 mg natrium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Intestinalgel.

Gul eller gulrødaktig ugjennomsiktig viskøs gel.

pH: 4,5-5,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av fremskreden levodopa-responsiv Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyperkinesi eller dyskinesi, når andre tilgjengelige perorale kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Til intestinal bruk (se pkt. 6.6). Dosen bør justeres individuelt til optimal klinisk respons for den enkelte pasient, som innebærer maksimering av funksjonell "On"-tid i løpet av dagen ved å minimere antall og varighet av "Off"-episoder (bradykinesi) og minimering av "On"-tid med invaliderende dyskinesi.

Den totale døgndosen av Lecigon består av tre individuelt innstilte doser: bolusdose om morgenen, kontinuerlig vedlikeholdsdose og ekstra bolusdoser. Behandling er vanligvis begrenset til når pasienten er våken. Dersom det er medisinsk begrunnet, kan Lecigon administreres i opptil 24 timer/døgn. Maksimal anbefalt daglig dose er 100 ml (som tilsvarer 2 000 mg levodopa, 500 mg karbidopamonohydrat og 2 000 mg entakapon – se også pkt. 4.4).

Under vedlikeholdsdosen ser plasmakonsentrasjon/tidsprofilen for levodopa litt annerledes ut, med en gradvis økende plasmakonsentrasjon av levodopa utover dagen, enn tidligere observert for intestinalgel med kun levodopa/karbidopa. Et eksempel på en plasmakonsentrasjon/tidsprofil ved bruk av Lecigon finnes i pkt. 5.2. Ved individuelle behov kan pumpen forhåndsprogrammeres til å gi opptil

tre vedlikeholdsdoser i løpet av dagen/24 timer. Ved dyskinesier mot slutten av dagen kan reduksjoner på 10–20 % midt på dagen være relevant. Alle vedlikeholdsdoser bør titreres inntil ønsket klinisk effekt oppnås. Funksjonen med flere vedlikeholdsdoser kan også være nyttig hos for eksempel pasienter med vedvarende dyskinesier eller stivhet med tilbakevendende behov for ekstradoser mot slutten av dagen, eller hos pasienter med 24-timers behandling som trenger en reduksjon av vedlikeholdsdosen om natten.

Morgendose

Morgendosen administreres med pumpen for raskt å komme opp i terapeutisk dosenivå (innen 30 minutter). Dosen justeres i trinn på 0,1 ml (2 mg). Total morgendose er vanligvis 5–10 ml, tilsvarende 100–200 mg levodopa. Total morgendose bør ikke overskride 15 ml (300 mg levodopa).

Kontinuerlig vedlikeholdsdose

Den kontinuerlige vedlikeholdsdosen administreres med pumpen for å vedlikeholde et terapeutisk dosenivå. Vedlikeholdsdosen justeres i trinn på 2 mg/time (0,1 ml/time). Vedlikeholdsdosen er vanligvis 0,7–5,0 ml/time (15–100 mg levodopa/time). Maksimal anbefalt daglig dose er 100 ml (2 000 mg levodopa).

Ekstra bolusdoser

Ekstradoser gis ved behov dersom pasienten blir hypokinetisk. Ekstradosen er vanligvis mindre enn 3 ml, men tilpasses individuelt. Den kontinuerlige vedlikeholdsdosen bør økes, dersom behovet for ekstradoser overstiger 5 doser per dag.

Titring ved overgang fra levodopa/karbidopa til Lecigon

Lecigon inneholder entakapon, som forsterker effekten av levodopa. Det kan derfor være nødvendig å redusere den totale daglige dosen av Lecigon med gjennomsnittlig 20–35 % sammenlignet med pasientens tidligere dose av levodopa og karbidopa uten katekol-O-metyltransferase (COMT)-hemmere. Ettersom effekten av entakapon på levodopa er doseavhengig, er det forventet en større dosereduksjon hos pasienter som får høye doser.

Den innledende doseinnstillingen er basert på pasientens daglige dose av levodopa. Morgendosen skal være like stor som den tidligere morgendosen av levodopa for å komme raskest mulig opp i en terapeutisk plasmakonsentrasjon, pluss volumet til å fylle sonden. Den kontinuerlige vedlikeholdsdosen skal være basert på pasientens daglige dose av levodopa (ekskludert morgendosen) og skal innledningsvis reduseres til 65 % av den tidligere daglige dosen av levodopa. Dosene titreres deretter gradvis basert på kliniske symptomer, inntil ønsket effekt er oppnådd.

Eksempel på innledende doseinnstilling før titring:

Tidligere total daglig dose av levodopa: 1 360 mg

Tidligere morgendose av levodopa: 100 mg

Tidligere daglig dose av levodopa (ekskludert morgendosen): 1 260 mg/dag

Morgendose: 100 mg

Tilsvarende et volum på: $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Total morgendose: 5 ml + 3 ml (volum til å fylle sonden) = 8 ml

Kontinuerlig vedlikeholdsdose: 1 260 mg/dag

Kontinuerlig vedlikeholdsdose redusert til 65 %: $1\,260 \text{ mg/dag} \times 0,65 = 819 \text{ mg/dag}$

Dose per time (beregnet ut fra 16 timer med administrering per dag): $819 \text{ mg} / 16 \text{ timer} = 51 \text{ mg/time}$

Tilsvarende en strømningshastighet per time på: $51 \text{ mg/time} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5 - 2,6 \text{ ml/time}$

Titring ved overgang fra levodopa/benserazid til Lecigon

Entakapon øker biotilgjengeligheten av levodopa fra vanlige legemidler med levodopa/benserazid litt mer (5–10 %) enn fra vanlige legemidler med levodopa/karbidopa. Overgangen fra levodopa/benserazid til Lecigon er ikke undersøkt.

Titring ved overgang fra levodopa/karbidopa/entakapon til Lecigon

Den innledende doseinnstillingen er basert på pasientens daglige dose av levodopa. Den innledende morgendosen skal være like stor som den tidligere morgendosen av levodopa pluss volumet til å fylle sonden. Den kontinuerlige vedlikeholdsdosen konverteres 1:1 og er basert på pasientens daglige dose av levodopa (ekskludert morgendosen). Dosene titreres deretter gradvis basert på kliniske symptomer, inntil ønsket effekt er oppnådd.

Overgang fra kombinasjonsbehandling med levodopa/dekarboksylase-hemmer/tolkapon til Lecigon er ikke undersøkt.

Overgang fra samtidig levodopa/karbidopa og dopaminagonistbehandling til Lecigon

Ved overgang fra behandling med dopaminagonister til Lecigon skal risikoen for abstinenssymptomer fra dopaminagonister vurderes og brå seponering av dopaminagonister skal unngås.

Overvåking av behandling

Etter innledende titring skal morgendosen og vedlikeholdsdosen finjusteres over noen uker. Lecigon skal innledningsvis brukes alene. Ved behov kan andre legemidler mot Parkinsons sykdom gis samtidig (for samtidig behandling av Parkinsons sykdom, se også pkt. 4.3 og 4.5). Dersom behandling med andre legemidler mot Parkinson seponeres eller endres, kan det være nødvendig å justere dosene med Lecigon.

Plutselig redusert behandlingsrespons med tilbakefall av motoriske fluktuasjoner skal gi mistanke om at den duodenale/jejunale sonden er blitt forskjøvet inn i magen. Sondens plassering bør kontrolleres med røntgen. Hvis plasseringen er feil, skal sondespissen føres tilbake til duodenum / øvre jejunum.

Behandling i forbindelse med demens

Ved mistenkt eller diagnostisert demens med nedsatt forvirringsterskel bør pasientens pumpe kun håndteres av helsepersonell eller omsorgsperson.

Misbruk av legemidlet

I tilfelle mistanke om misbruk av legemidlet finnes det en låsefunksjon på pumpen som brukes med Lecigon (Crono LECIG). Denne funksjonen forhindrer at pasienten kan endre pumpeinnstillingene.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Lecigon i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen fremskreden Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyperkinesi/dyskinesi.

Eldre

Det foreligger betydelig erfaring med bruk av levodopa/karbidopa/entakapon hos eldre pasienter. Dosering for alle pasienter, inklusive eldre, tilpasses individuelt ved titring.

Nedsatt leverfunksjon

Dosering med Lecigon er individualisert ved titring til optimal effekt (som tilsvarer individuelt optimalisert plasmaeksposering for levodopa, karbidopa og entakapon). De potensielle effektene av nedsatt leverfunksjon fra eksponering av levodopa, karbidopa og entakapon er derfor indirekte tatt høyde for i dosetitreringen. Det finnes ingen farmakokinetiske studier av karbidopa og levodopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Elimineringen av entakapon reduseres hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Dosetitrering bør derfor gjennomføres med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det kan være nødvendig å redusere dosen (se pkt. 5.2). Lecigon skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosering med Lecigon er individualisert ved titring til optimal effekt (som tilsvarer individuelt optimalisert plasmaeksposering for levodopa, karbidopa og entakapon). De potensielle effektene av nedsatt nyrefunksjon fra eksponering av levodopa, karbidopa og entakapon er derfor indirekte tatt

høyde for i dosetitreringen. Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det finnes ingen spesifikke farmakokinetiske studier av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosetitrering bør derfor gjennomføres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Behandlingsavbrudd

Behandling med Lecigon kan når som helst seponeres ved å fjerne sonden og la såret heles. Pasienter bør overvåkes nøye når en brå reduksjon av dosen er påkrevd eller dersom det blir nødvendig å seponere behandling med Lecigon, spesielt hvis pasienten får antipsykotika (se pkt. 4.4). Dersom behandling seponeres, skal pasienten få en alternativ behandling.

Administrasjonsmåte

Lecigon er en gel til kontinuerlig intestinal administrering (til duodenum eller øvre jejunum). Til administrering av Lecigon skal kun Crono LECIG pumpe (CE 0476) brukes. **En håndbok med instruksjoner for bruk av doseringspumpen leveres sammen med pumpen.**

En midlertidig nasoduodenal/nasojejunal sonde bør vurderes for å avgjøre om pasienten responderer positivt på denne behandlingsmetoden før en permanent perkutan endoskopisk gastrostomi med jejunal sonde (PEG-J) settes inn. I tilfeller der legen mener denne vurderingen ikke er nødvendig, kan man avstå fra den nasojejunale prøveperioden og starte behandling direkte med plassering av PEG-J.

Ved langtidsadministrering bør gelen administreres med en doseringspumpe direkte inn i duodenum eller øvre jejunum, ved hjelp av en permanent sonde via perkutan endoskopisk gastrostomi med en ytre transabdominal sonde og en indre intestinal sonde. Alternativt kan en radiologisk gastrojejunostomi vurderes hvis perkutan endoskopisk gastrostomi av en eller annen grunn ikke er egnet. Operasjon og dosejusteringer skal gjøres i samråd med en nevrologiklinikk.

Bytte av sylinderrampulle

Når en ny sylinderrampulle skal tas i bruk, skal den festes på den doseringspumpen og systemet skal kobles til sonden for administrering, i henhold til gitte instruksjoner.

Sylinderrampullen er kun til engangsbruk og skal ikke brukes i mer enn 24 timer. Doseringspumpen med montert ampulle kan bæres inntil kroppen i opptil 16 timer. Ved behandling om natten skal pumpen ikke bæres inntil kroppen, men kan for eksempel plasseres på nattbordet. En åpnert sylinderrampulle kan brukes frem til neste dag, dvs. i opptil 24 timer etter anbrudd. Sylinderrampullen fjernes fra pumpen etter 24 timers bruk eller når den er tom, avhengig av hva som inntreffer først.

Gelen kan bli svakt gul/rødaktig mot slutten av holdbarhetstiden. Dette påvirker ikke konsentrasjonen av legemidlet eller effekten av behandlingen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Trangginkelglaukom.
- Alvorlig hjertesvikt.
- Alvorlig hjertearytmi.
- Akutt hjerneslag.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Samtidig administrering av ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere og selektive MAO-A-hemmere med Lecigon er kontraindisert. Slike hemmere må seponeres minst 2 uker før oppstart av behandling med Lecigon. Lecigon kan tas samtidig med anbefalte doser av MAO-hemmere som er selektive for MAO-hemmer type B (f.eks. selegilinhydroklorid) (se pkt. 4.5).

- Tilstander hvor adrenergika er kontraindisert, f.eks. feokromocytom, hypertyreose og Cushings syndrom.
- Tidligere malignt nevroleptikasyndrom og/eller ikke-traumatisk rhabdomyolyse.
- Mistenkte udiagnostiserte hudlesjoner eller tidligere melanom (levodopa kan aktivere malignt melanom).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lecigon anbefales ikke til behandling av legemiddelinduserte ekstrapyramidale reaksjoner.

Lecigon bør administreres med forsiktighet til pasienter med iskemisk hjertesykdom, alvorlige kardiovaskulære eller lungesykdommer, bronkialastma, nyre-, lever- eller endokrin sykdom eller anamnese med magesår eller kramper.

Hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt som fortsatt har atrieknute- eller ventrikulære arytmier, bør hjertefunksjon kontrolleres spesielt nøye i perioden med innledende dosejusteringer.

Alle pasienter behandlet med Lecigon bør kontrolleres nøye for utvikling av mentale forandringer, depresjon med selvmordstendenser og andre alvorlige mentale forandringer. Pasienter med tidligere eller nåværende psykose bør behandles med forsiktighet.

Samtidig administrering av antipsykotika med dopaminreseptor-blokkerende egenskaper, spesielt D₂-reseptorantagonister, bør foretas med forsiktighet og pasienten bør observeres nøye for avtagende antiparkinson-effekt eller forverring av parkinsonsymptomer, se pkt. 4.5.

Pasienter med kronisk åpenvinkelglaukom kan behandles med Lecigon med forsiktighet, forutsatt at det intraokulære trykket er velregulert og pasienten kontrolleres nøye for endringer i intraokulært trykk.

Lecigon kan indusere ortostatisk hypotensjon. Lecigon bør derfor gis med forsiktighet til pasienter som tar andre legemidler som kan gi ortostatisk hypotensjon, se pkt. 4.5.

Virkestoffene i Lecigon har vært forbundet med søvnighet og plutselig innsettende søvnanfall hos pasienter med Parkinsons sykdom. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.7 og 4.8).

Et symptomkompleks som ligner malignt nevroleptikasyndrom, med muskelstivhet, forhøyet kroppstemperatur, mentale forandringer (f.eks. uro, forvirring, koma) og økt serumkreatinfosfokinase, er rapportert ved brå seponering av antiparkinsonmidler. Rhabdomyolyse sekundært til malignt nevroleptikasyndrom eller alvorlige dyskinesier er observert i sjeldne tilfeller hos pasienter med Parkinsons sykdom. Siden entakapon ble markedsført er det rapportert om isolerte tilfeller av malignt nevroleptikasyndrom, spesielt etter plutselig dosereduksjon eller seponering av entakapon og andre samtidige dopaminerge legemidler. Pasienter bør derfor observeres nøye når dosen med Lecigon brått reduseres eller seponeres, spesielt hvis pasienten også får antipsykotika/nevroleptika.

Pasienter bør undersøkes regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner informeres om at atferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser, inkludert patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig innkjøp eller forbruk av penger, overspising og tvangsspising kan opptre hos pasienter som blir behandlet med dopaminagonister og/eller annen dopaminerg behandling som inneholder levodopa, slik som Lecigon. Behandlingen bør revurderes dersom pasienten utvikler slike symptomer.

Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinsons sykdom har en høyere risiko for å utvikle melanom enn den generelle befolkningen. Det er uklart om den observerte økte risikoen skyldes Parkinsons sykdom eller andre faktorer, f.eks. legemidler som brukes til å behandle Parkinson. Pasienter og omsorgspersoner bør derfor rådes til å se etter melanomer regelmessig ved bruk av

Lecigon. Ideelt sett bør det utføres periodiske hudundersøkelser av tilstrekkelig kvalifiserte personer (f.eks. dermatolog).

Ved behov for generell anestesi kan behandling med Lecigon fortsette så lenge pasienten får lov til å innta væske og legemidler peroralt. Dersom behandlingen må avbrytes midlertidig kan behandling med Lecigon gjenopptas i samme dose som før, så snart peroralt inntak av væske er tillatt.

Det kan være nødvendig å nedjustere dosen av Lecigon for å unngå levodopainduserte dyskinesier.

Regelmessig kontroll av lever-, hematopoietisk-, kardiovaskulær- og nyrefunksjon anbefales ved langvarig behandling med Lecigon.

Lecigon inneholder hydrazin, et nedbrytningsprodukt av karbidopa som kan være gentoksisk og mulig kreftfremkallende. Den gjennomsnittlige anbefalte daglige dosen av Lecigon er 46 ml (tilsvarende 1,6 mg hydrazin/dag), og maksimal anbefalt daglig dose av Lecigon er 100 ml (tilsvarende maksimalt 3,5 mg hydrazin/dag). Den kliniske betydningen av denne hydrazin-eksponeringen er ikke kjent.

Tidligere kirurgi i øvre del av abdomen kan medføre vansker med legging av gastrostomi eller jejunostomi.

Rapporterte komplikasjoner for levodopa/karbidopa observert etter markedsføring og i kliniske studier inkluderer abscess, besoar, ileus, erosjon/sår på implantasjonsstedet, intestinal blødning, intestinal iskemi, intestinal obstruksjon, intestinal perforasjon, tarminvaginasjon, pankreatitt, peritonitt, pneumoni (inkludert aspirasjonspneumoni), pneumoperitoneum, postoperativ sårinfeksjon og sepsis. Besoar er en sammenklumping av ufordøyelig materiale (som ufordøyelig fiber i grønnsaker eller frukt) i tarmkanalen som ikke blir skilt ut. En besoar samlet rundt enden av den jejunale sonden kan føre til intestinal obstruksjon eller dannelse av tarminvaginasjon. De fleste besoarer befinner seg i magen, men besoarer kan oppstå andre steder i tarmkanalen. Abdominale smerter kan være symptom på ovennevnte komplikasjoner. Noen tilfeller kan være alvorlige og resultere i operasjon eller død. Pasienter bør rådes til å informere lege hvis de opplever noen av symptomene knyttet til ovennevnte hendelser.

Nedsatt evne til å håndtere systemet (pumpe, sondekoblinger) kan medføre komplikasjoner. Hos slike pasienter bør en pleier (f.eks. sykepleier, hjelpepleier eller nær slektning) hjelpe pasienten.

En plutselig eller gradvis forverring av bradykinesi kan indikere en blokkering i sondesystemet av en eller annen årsak, og må sjekkes.

Vekttap er blitt forbundet med virkestoffene i Lecigon, og omsorgspersoner bør derfor være oppmerksomme på vekttap. Vektovervåking anbefales for å unngå alvorlig vekttap. Dette gjelder særlig hos pasienter med diaré. For pasienter som opplever diaré anbefales oppfølging av vekt for å unngå potensiell overdrevet vekttap. Langvarig eller vedvarende diaré som opptrer ved bruk av entakapon, kan være et tegn på kolitt. Ved langvarig eller vedvarende diaré skal legemidlet seponeres og egnet medisinsk behandling og undersøkelser skal vurderes.

Der det anses nødvendig skal erstatning av Lecigon med enten levodopa og en dekarboksylasehemmer uten entakapon eller annen dopaminerg behandling, skje langsomt. En økning i dosen med levodopa kan være nødvendig.

For pasienter som opplever progressiv anoreksi, asteni og vekttap i løpet av relativt kort tid, skal en generell medisinsk undersøkelse, inkludert leverfunksjonstest, vurderes.

Levodopa/karbidopa kan gi falske positive prøvesvar ved bruk av testpinne for testing av ketonuri. Denne reaksjonen endres ikke ved koking av urinprøven. Bruk av glukoseoksidasetoder kan gi falske negative prøvesvar for glukosuri.

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som resulterer i overdreven bruk av legemidlet, og ses hos noen pasienter som behandles med levodopa/karbidopa. Før behandling startes opp, bør pasienter og omsorgspersoner advares om den potensielle risikoen for å utvikle DDS (se også pkt. 4.8).

I tilfelle mistanke om misbruk av legemidlet finnes det en låsefunksjon på pumpen som brukes med Lecigon (Crono LECIG).

Det er rapportert om polyneuropati hos pasienter behandlet med Duodopa (levodopa/karbidopa intestinalgel). Før behandling med Lecigon startes, skal pasienten evalueres for historikk med eller tegn på polyneuropati samt kjente risikofaktorer, og skal deretter evalueres regelmessig.

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml. Hver sylinderrampulle inneholder 166 mg natrium tilsvarende 8,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Lecigon. Følgende interaksjoner er kjent fra kombinasjoner med levodopa/karbidopa og entakapon/levodopa/karbidopa.

Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrering av Lecigon og følgende legemidler:

Antihypertensiva

Symptomatisk postural hypotensjon har forekommet når kombinasjoner av levodopa og en dekarboksylasehemmer legges til behandlingen hos pasienter som allerede får antihypertensiva. Dosejustering av det antihypertensive legemidlet kan være nødvendig.

Antidepressiva

Administrering av ikke-selektive MAO-hemmere og selektive MAO-A-hemmere er kontraindisert for bruk sammen med Lecigon. Behandling med slike hemmere må seponeres minst 2 uker før oppstart av behandling med Lecigon (se pkt. 4.3).

Det har i sjeldne tilfeller vært rapporter om bivirkninger, inkludert hypertensjon og dyskinesi, som følge av samtidig administrering av trisykliske antidepressiva og legemidler med karbidopa/levodopa.

Et signifikant antall pasienter med Parkinsons sykdom er blitt behandlet med kombinasjonen av levodopa, karbidopa, entakapon og trisykliske antidepressiva, og ingen farmakodynamiske interaksjoner er observert. Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved bruk av antidepressiva samtidig med Lecigon.

Antikolinergika

Antikolinergika kan virke synergistisk med levodopa og redusere tremor. Kombinert bruk kan imidlertid forverre unormale ufrivillige bevegelser. Antikolinergika kan redusere effektene av levodopa ved å forsinke dets absorpsjon. En dosejustering av Lecigon kan være nødvendig.

Andre legemidler mot Parkinson

Lecigon kan tas samtidig med anbefalt dose av MAO-hemmere som er selektive for MAO-B, f.eks. selegilinhydroklorid. Samtidig bruk av selegilin og levodopa/karbidopa har vært forbundet med alvorlig ortostatisk hypotensjon. Det kan være nødvendig å redusere dosen av Lecigon når en selektiv MAO-B-hemmer blir lagt til behandlingen.

Amantadin og dopaminagonister som piribedil har synergistisk effekt med levodopa og kan øke levodoparelaterte bivirkninger. En dosejustering av Lecigon kan være nødvendig.

Andre legemidler

Dopaminreseptorantagonister (noen antipsykotika, f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner og risperidon og antiemetika, f.eks. metoklopramid), benzodiazepiner, isoniazid, fenytoin og papaverin kan redusere levodopas terapeutiske effekt. Pasienter som bruker slike legemidler samtidig med Lecigon bør observeres nøye med hensyn til tap av terapeutisk respons.

Sympatomimetika kan øke kardiovaskulære bivirkninger relatert til levodopa.

Levodopa danner chelater med jern i gastrointestinaltraktus som medfører redusert absorpsjon av levodopa. Lecigon og perorale jernpreparater skal derfor tas med minst 2–3 timers mellomrom. Jernpreparatet kan for eksempel tas før leggetid dersom pasienten ikke bruker pumpen om natten.

På grunn av entakapons affinitet til cytokrom P450-isoenzymet 2C9 *in vitro* (se pkt. 5.2), kan Lecigon påvirke metabolismen av legemidler som er avhengig av dette isoenzymet, som S-warfarin. I en interaksjonsstudie med friske frivillige endret imidlertid ikke entakapon plasmanivåene til S-warfarin, mens området under kurven (AUC) for R-warfarin økte i snitt med 18 % (90 % konfidensintervall: 11–26 %). INR-verdiene økte i snitt med 13 % (90 % konfidensintervall: 6–19 %). Kontroll av INR anbefales derfor når behandling med Lecigon initieres for pasienter som bruker warfarin.

Påvirkningen på biotilgjengeligheten av levodopa ved administrering av antacida og Lecigon er ikke undersøkt.

Interaksjoner med matvarer

Levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, derfor kan absorpsjon av levodopa påvirkes hos pasienter som står på en proteinrik diett.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av levodopa/karbidopa/entakapon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet for hvert enkelt av virkestoffene (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Lecigon er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon, med mindre fordelen for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Levodopa og muligens metabolitter av levodopa skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det er holdepunkter for at laktasjonen reduseres under behandling med levodopa.

Det er ukjent om karbidopa og entakapon eller deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av karbidopa og entakapon i morsmelk, men det er ukjent om de utskilles i morsmelk hos mennesker.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av levodopa/karbidopa/entakapon og deres metabolitter på nyfødte/spedbarn. Amming bør derfor opphøre ved behandling med Lecigon.

Fertilitet

Det er ikke observert noen negativ effekt på fertilitet i prekliniske studier med karbidopa, levodopa eller entakapon som monoterapi. Fertilitetsstudier hos dyr er ikke utført med kombinasjonen av levodopa, karbidopa og entakapon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lecigon kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Levodopa, karbidopa og entakapon kan gi svimmelhet og ortostatisk hypotensjon. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

Pasienter som behandles med Lecigon og opplever søvnighet og/eller plutselige søvnanfall, må informeres om å avstå fra å kjøre bil eller delta i aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan utsette dem, eller andre, for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. bruk av maskiner) inntil slike tilbakevendende anfall og søvnighet har opphørt, se også pkt. 4.4 og 4.8.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Forventet sikkerhetsprofil for Lecigon er basert på tilgjengelige data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring av levodopa/karbidopa-intestinalgel og peroral levodopa/karbidopa/entakapon.

Legemiddelrelaterte bivirkninger som forekommer hyppig med levodopa/karbidopa-intestinalgel og som derfor kan forekomme med Lecigon, inkluderer kvalme og dyskinesi. Sondeutstyr- og inngrepsrelaterte bivirkninger som forekommer hyppig med levodopa/karbidopa-intestinalgel og som derfor kan forekomme med Lecigon, inkluderer abdominale smerter, komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret, overflødig granulasjonsvev, erytem på innsettelsesstedet, postoperativ sårinfeksjon, postoperativ væsking, inngrepsrelaterte smerter og reaksjon på inngrepsstedet. De fleste av disse bivirkningene ble rapportert tidlig i studiene, etter perkutan endoskopisk gastrostomiinngrep og forekom i løpet av de første 28 dagene.

De vanligste rapporterte bivirkningene med peroral levodopa/karbidopa/entakapon er dyskinesier (rammer ca. 19 % av pasientene), gastrointestinale symptomer inkludert kvalme og diaré (rammer henholdsvis ca. 15 % og 12 % av pasientene), sykdommer i muskler og bindevev (rammer ca. 12 % av pasientene), og ufarlig rødbrun misfarging av urinen (kromaturi) (rammer ca. 10 % av pasientene). Alvorlige bivirkninger med gastrointestinal blødning (mindre vanlig) og angioødem (sjelden) er sett i kliniske studier med peroral levodopa/karbidopa/entakapon eller entakapon i kombinasjon med levodopa/dekarboksylasehemmer.

Alvorlig hepatitt med hovedsakelig kolestatiske elementer, rabdomyolyse og malignt nevroleptikasyndrom kan forekomme med peroral levodopa/karbidopa/entakapon, selv om ingen tilfeller er sett i kliniske studier.

En farmakokinetisk studie med Lecigon som inkluderte 11 pasienter med fremskreden Parkinsons sykdom, ble gjennomført. Bivirkninger som ble vurdert å være forbundet med Lecigon, var hodepine, kvalme og svimmelhet. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i denne todagers studien. Ingen bivirkninger ble vurdert å være forbundet med pumpen under administrering av Lecigon.

Bivirkningstabell

Bivirkninger knyttet til legemidlet, sondeutstyret og inngrepet observert i kliniske studier og etter markedsføring ved bruk av levodopa/karbidopa-intestinalgel og peroral levodopa/karbidopa/entakapon, er presentert i tabell 1 nedenfor, etter organklassesystem og frekvens.

For peroral levodopa/karbidopa/entakapon er bivirkningene listet i tabell 1, innhentet fra dobbelblindede kliniske studier og fra data innsamlet etter markedsføring om bruk av entakapon i kombinasjonsbehandling med levodopa/dekarboksylasehemmer.

Tabell 1. Bivirkningsdata fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring av levodopa/karbidopa-intestinalgel og/eller peroral levodopa/karbidopa/entakapon.

MedDRA organklasse system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Legemiddelrelaterte bivirkninger					
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon				

MedDRA organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Leukopeni, trombocytopeni		Agranulocytose
Forstyrrelser i immunsyste met					Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer	Vekttap	Forhøyet aminosyrenivå (forhøyet metyl- malonsyre), forhøyet homocystein i blodet, nedsatt appetitt, vektøkning, vitamin B6- mangel, vitamin B12- mangel,			
Psykiatriske lidelser	Angst, depresjon, insomni	Mareritt, agitasjon, forvirret tilstand, hallusinasjon, impulskontroll -forstyrrelse, psykotisk lidelse, søvnanfall, søvnforstyrrelser	Gjennomført selvmord, desorientering, eufori, frykt, økt libido (se pkt. 4.4), selvmordsforsøk /selvmordsatferd	Unormale tanker	Dopaminergt dysregulerings- syndrom ^a
Nevrologiske sykdommer	Dyskinesi, Parkinsons sykdom / forverring av Parkinson (f.eks. bradykinesi)	Svimmelhet, dystoni, hodepine, hypoestesi, on/off- episoder, parestesi, polynevropati, sømnolens, synkope, tremor, hyperkinesi	Ataksi, kramper		Malignt nevroleptika- syndrom, svekket hukommelse, demens

MedDRA organklasse system	Svært vanlige ($\geq$ 1/10)	Vanlige ($\geq$ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq$ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne ($\geq$ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Øyesykdom mer		Uklart syn	Trangvinkel- glaukom, blefarospasme, diplopi, iskemisk optikusnevrop ati		
Hjertesykdo mmer		Uregelmessig hjerterytm, annen iskemisk hjertesykdom enn hjerterinfarkt (f.eks. angina pectoris)	Palpitasjoner, hjerterinfarkt		
Karsykdom mer	Ortostatisk hypotensjon	Hypertensjon, hypotensjon	Flebitt		
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Dyspné, orofaryngeale smerter, aspirasjons- pneumoni	Dysfoni	Unormal åndedrett	
Gastrointesti nale sykdommer	Kvalme, forstoppelse, diaré	Abdominal distensjon, abdominale smerter, abdominalt ubehag, munntørhet, dysgeusi, dyspepsi, dysfagi, flatulens, oppkast	Kolitt, gastrointestina l blødning, økt spytsekresjon	Bruksisme, glossodyn, hikke, misfarget spytt	
Sykdommer i lever og galleveier			Unormale leverfunksjons -tester		Hepatitt med hovedsakelig kolestatiske elementer
Hud- og underhuds- sykdommer		Kontaktdermat itt, hyperhidrose, pruritus, hudutslett	Alopeci, erytem, urtikaria, misfarging av hud, hår, negler og svette	Malignt melanom (se pkt. 4.3), angioødem	

MedDRA organklasse system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < $1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i muskler og vev, muskel- og skjelettsmert er	Artralgi, muskelspasme r, nakkesmerter			Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	Kromaturi	Urininkontine ns, urinretensjon			
Lidelser i kjønnsorgan er og brystsykdom mer				Priapisme	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasj ons-stedet		Asteni, brystsmerter, fatigue, unormal gange, smerter, perifert ødem	Malaise		
Skader, forgiftninger og komplikasjo ner ved medisinske prosedyrer	Fall				
<u>Sondeutstyr- og inngrepsrelaterte bivirkninger</u>					
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Postoperativ sårinfeksjon	Cellulitt på innsettelsesste det, postoperativ infeksjon	Postoperativ abscess		Sepsis
Gastrointesti nale sykdommer	Abdominale smerter	Abdominalt ubehag, smerter i øvre abdomen, peritonitt, pneumoperiton eum	Besoar, iskemisk kolitt, gastrointestina l iskemi, gastrointestina l obstruksjon, pankreatitt, blødning i tynntarmen, sår i tynntarmen, perforasjon i tykktarmen, tarminvagasj on		Gastrisk perforasjon, gastrointestina l perforasjon, tynntarmsiske mi, perforasjon i tynntarmen

MedDRA organklasse system	Svært vanlige ($\geq$ 1/10)	Vanlige ($\geq$ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq$ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne ($\geq$ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Hud- og underhuds- sykdommer	Overflødig granulasjons- vev				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasj ons-stedet	Komplikasjo ner ved innsetting av sondeutstyret ^b	Dislokasjon av sondeutstyret, blokkering av sondeutstyret			
Skader, forgiftninger og komplikasjo ner ved medisinske prosedyrer	Erytem på innsettelses- stedet, postoperativ væsking inngreps- relaterte smerter, reaksjon på inngrepssted et	Gastrointestina l stomi- komplikasjon, smerter på innsettelsesste det, postoperativ ileus, postoperativ komplikasjon, postoperativt ubehag, postoperativ blødning			

^a Dopaminergt dysreguleringsyndrom (DDS) er en vanedannende lidelse som ses hos noen pasienter som behandles med levodopa/karbidopa. Berørte pasienter viser et tvangsmessig mønster av dopaminrelatert legemiddelmisbruk med doser høyere enn det som er tilstrekkelig for å kontrollere motoriske symptomer, noe som i noen tilfeller kan føre til alvorlige dyskinesier (se pkt. 4.4).

^b Komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret var en vanlig bivirkning som ble rapportert for både nasojejunal sonde og PEG-J. Bivirkningen ble rapportert samtidig med én eller flere av følgende bivirkninger for den nasojejunale sonden: orofaryngeale smerter, abdominal distensjon, abdominale smerter, abdominale ubehag, smerter, irritasjon i halsen, gastrointestinal skade, øsofageal blødning, angst, dysfagi og oppkast. For PEG-J ble denne bivirkningen rapportert samtidig med én eller flere av følgende bivirkninger: abdominale smerter, abdominale ubehag, abdominal distensjon, flatulens eller pneumoperitoneum. Andre bivirkninger som ble rapportert samtidig med komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret, inkluderte abdominale ubehag, duodenalsår, blødning, eroderende duodenitt, eroderende gastritt, gastrointestinal blødning, peritonitt, pneumoperitoneum og sår i tynntarmen.

Dislokasjon av den intestinale sonden bakover inn i magen eller blokkering av sondeutstyret fører til at motoriske fluktuasjoner dukker opp igjen.

Følgende andre bivirkninger er observert ved peroral levodopa/karbidopa og er klassifisert som sjeldne ($\geq$ 1/10 000 til < 1/1000): hemolytisk anemi, trismus, Horner's syndrom, mydriasis, okulogyre kriser og Henoch-Schönlein purpura. Følgende annen bivirkning er rapportert som svært sjelden (< 1/10 000): agranulocytose

Laboratorieverdier:

Følgende laboratorieavvik er rapportert ved behandling med levodopa/karbidopa: forhøyet ureanitrogen, alkaliske fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin, blodsukker, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs test, og redusert hemoglobin og hematokritt. Leukocytter, bakterier og blod i urinen er rapportert.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Innføringen av entakapon i en eksisterende behandling med levodopa/dekarboksylasehemmer kan forårsake en innledende økning i dopaminerg aktivitet (f.eks. dyskinesi, kvalme og oppkast). Ved å redusere dosen av levodopa reduseres alvorlighetsgraden og frekvensen av slike dopaminerge reaksjoner.

Impulskontrollforstyrrelse

Spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa, inkludert Lecigon (se pkt. 4.4).

Somnolens og plutselige søvnanfall

Entakapon i kombinasjon med levodopa har vært forbundet med somnolens og plutselige søvnanfall hos pasienter med Parkinsons sykdom. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner (se pkt. 4.4 og 4.7).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De mest uttalte kliniske symptomene ved en overdosering med levodopa/karbidopa er dystoni og dyskinesi. Blefarospasme kan være et tidlig tegn på overdosering. Pyridoksin reverserer ikke effekten av Lecigon. Elektrokardiografisk overvåking bør brukes, pasienten bør observeres nøye for utvikling av hjertearytmier, og ved behov bør det gis behandling med antiarytmika. Muligheten for at pasienten har tatt andre legemidler sammen med Lecigon bør vurderes. Det er ikke rapportert om erfaring med dialyse, og nytten ved behandling av overdosering er derfor ukjent.

Data inkluderer isolerte tilfeller av overdosering, der den høyest rapporterte daglige dosen med peroral levodopa og entakapon har vært henholdsvis minst 10 000 mg og 40 000 mg. Akutte symptomer og tegn i disse tilfellene inkluderte agitasjon, forvirring, koma, bradykardi, ventrikkeltakykardi, Cheyne-Stokes' respirasjon, misfarging av huden, tungen og bindehinnen, og misfarget urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopa og dopaderivater, ATC-kode: N04 BA03.

Virkningsmekanisme

Lecigon er en kombinasjon av levodopa, karbidopamonohydrat og entakapon (forhold 4:1:4) i en gel til kontinuerlig intestinal infusjon ved fremskreden Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyper-/dyskinesier.

Ifølge nyere forskning skyldes symptomer på Parkinsons sykdom mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin passerer ikke blod-hjernebarrieren.

Levodopa er en metabolsk forløper til dopamin, og passerer blod-hjernebarrieren og lindrer symptomer ved sykdommen. Siden levodopa i stor grad metaboliseres perifert i vev, er det bare en liten del av den gitte dosen som når frem til sentralnervesystemet når levodopa administreres uten metabolske enzyminnhekkere.

Karbidopa er en perifer dekarboksylasehemmer som reduserer den perifere metabolismen av levodopa til dopamin, og gjør dermed mer levodopa tilgjengelig for hjernen. Når dekarboksylering av levodopa

reduseres ved samtidig administrering av en dekarboksylasehemmer, kan det brukes en lavere dose av levodopa og forekomsten av bivirkninger som kvalme, kan reduseres.

Når dekarboksylase hemmes med en dekarboksylasehemmer, blir katekol-O-metyltransferase (COMT) den dominerende perifere metabolismeveien. Entakapon er en reversibel, spesifikk og hovedsakelig perifertvirkende COMT-hemmer som er utviklet for samtidig administrering med levodopa. Entakapon reduserer clearance av levodopa fra blodet, noe som fører til økt AUC i den farmakokinetiske profilen til levodopa. Følgelig forlenges den kliniske responsen av levodopa. Intestinal infusjon med individuelt tilpassede doser av Lecigon opprettholder plasmakonsentrasjonen av levodopa på et stabilt nivå innenfor et individuelt terapeutisk vindu.

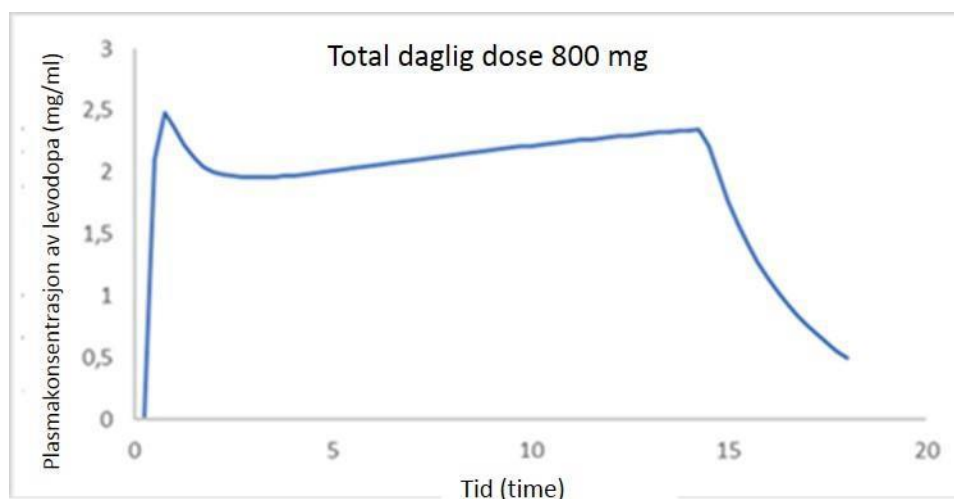
5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lecigon administreres via en innført sonde direkte inn i duodenum eller øvre jejunum. Det er store inter- og intraindividuelle variasjoner i absorpsjonen av levodopa, karbidopa og entakapon. Både levodopa og entakapon absorberes og elimineres raskt. Karbidopa absorberes og elimineres litt langsommere enn levodopa. Måltider rike på store, nøytrale aminosyrer kan forsinke og redusere absorpsjonen av levodopa. Matvarer påvirker ikke absorpsjonen av entakapon signifikant.

I en åpen, randomisert klinisk studie (n=11) med crossover-design med blant annet Duodopa som komparator, førte intestinal administrering av Lecigon raskt til terapeutiske plasmanivåer av levodopa. Sammenlignbare levodopa-nivåer ble opprettholdt under infusjonen for både Lecigon og Duodopa, men en gradvis økende plasmakonsentrasjon av levodopa ble observert om dagen for Lecigon sammenlignet med Duodopa. Lecigon hadde en statistisk signifikant høyere biotilgjengelighet av levodopa sammenlignet med Duodopa beregnet ved infusjon, AUC_{0-14h}/dose (forhold: 1,38; 95 % konfidensintervall [KI]: 1,26–1,51). Etter avsluttet infusjon sank nivået av levodopa raskt. Det var lav intraindividuell variasjon i plasmakonsentrasjonen av levodopa (13,8 %) innenfor tidsintervallet fra time 3 til time 14 etter påbegynt Lecigon-infusjon.

Et eksempel på forventet plasmakonsentrasjon/tidsprofil med en konstant vedlikeholdsdose vises i figur 1. Om nødvendig kan det gis flere vedlikeholdsdoser per dag/24 timer (beskrevet i pkt. 4.2 Dosering).



Figur 1: Eksempel på plasmakonsentrasjon/tidsprofil for levodopa for en total daglig dose på 800 mg levodopa med morgendose (176 mg) og kontinuerlig vedlikeholdsdose (45 mg/time) utover dagen. (Simulering fra en populasjonsfarmakokinetisk modell).

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for både levodopa (0,36–1,6 l/kg) og entakapon (0,27 l/kg) ved «steady state» er relativt lite, mens data for karbidopa ikke er tilgjengelige.

Levodopa er i liten grad bundet til plasmaprotein (rundt 10–30 %) og karbidopa er bundet med ca. 36 %, mens entakapon er bundet i høy grad (ca. 98 %) – hovedsakelig til serumalbumin. Ved terapeutiske konsentrasjoner påvirker ikke entakapon andre virkestoffer med sterk proteinbinding (f.eks. warfarin, salisylsyre, fenylbutazon eller diazepam), og det svekkes heller ikke signifikant av noen av disse legemidlene ved terapeutiske eller høyere konsentrasjoner.

Biotransformasjon og eliminasjon

Levodopa metaboliseres i stor grad til ulike metabolitter: dekarboksylering med dopadekarboksylase (DDC) og O-metylering med COMT er de viktigste metabolismeveiene.

Karbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter som primært skilles ut i urinen som glukuronider eller ikke-konjugerte forbindelser. Uforandret karbidopa utgjør 30 % av den totale urinutskillelsen.

Entakapon metaboliseres nesten fullstendig, og metabolittene skilles ut via urinen (10–20 %) og gallen/feces (80–90 %). Den primære metabolismeveien er glukuronidering av entakapon og dens aktive metabolitt, cis-isomer. Cis-isomer utgjør ca. 5 % av den totale mengden i plasma.

Total clearance er innenfor området 0,55–1,38 l/kg/time for levodopa og ca. 0,70 l/kg/time for entakapon. Halveringstiden er 0,6–1,3 timer for levodopa, 2–3 timer for karbidopa og 0,4–0,7 timer for entakapon når de gis separat. Estimert gjennomsnittlig halveringstid for levodopa ved behandling med Lecigon var 2,0 timer.

Data fra *in vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerer at entakapon hemmer cytokrom P450 2C9 (IC₅₀ ~ 4 mikromM). Entakapon viste liten eller ingen hemming av andre typer P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP2C19).

Spesielle populasjoner

Eldre

Når levodopa administreres uten karbidopa og entakapon, er absorpsjonen av levodopa høyere og eliminasjonen langsommere hos eldre enn hos yngre pasienter. Etter administrering av levodopa i kombinasjon med karbidopa, er imidlertid absorpsjonen av levodopa den samme hos eldre og yngre pasienter, men AUC er fremdeles 1,5 ganger høyere hos eldre på grunn av aldersrelatert reduksjon i dekarboksylaseaktivitet og clearance. Det er ingen signifikante forskjeller i AUC for karbidopa eller entakapon mellom yngre (45–64 år) og eldre (65–75 år) pasienter.

Kjønn

Biotilgjengeligheten til levodopa er signifikant høyere hos kvinner enn hos menn, selv ved bruk av entakapon. Denne forskjellen skyldes i hovedsak forskjellen i kroppsvekt. Når det gjelder biotilgjengeligheten til karbidopa og entakapon er det ingen forskjell mellom kjønnene.

Nedsatt leverfunksjon

Metabolismen av entakapon er langsommere hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B), noe som kan føre til en økt plasmakonsentrasjon av entakapon i både absorpsjons- og eliminasjonsfasen (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4). Det finnes ingen spesifikke farmakokinetiske studier av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det anbefales imidlertid at Lecigon administreres med forsiktighet hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Lecigon skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.3.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til entakapon. Det finnes ingen spesifikke farmakokinetiske studier av levodopa og karbidopa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosetitrering bør derfor gjennomføres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert de som får dialysebehandling (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av levodopa, karbidopa og entakapon, undersøkt alene eller i kombinasjon, med hensyn til sikkerhetsfarmakologi, generell toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet indikerer ingen spesiell risiko for mennesker.

I studier av generell toksisitet med gjentatte doser av entakapon, ble det antatt at anemi kunne skyldes entakapons evne til å danne chelater med jern. For reproduksjonstoksitet av entakapon ble det observert redusert fostervekt og svakt forsinket skjelettutvikling hos kaniner ved systemiske eksponeringsnivåer innenfor det terapeutiske området.

Både levodopa og kombinasjoner av karbidopa og levodopa har forårsaket misdannelser i indre organer og skjelett hos kaniner.

Hydrazin er et nedbrytningsprodukt av karbidopa. I dyrestudier viste hydrazin merkbar systemisk toksisitet, spesielt ved innånding. Disse studiene rapporterte at hydrazin er hepatotoksisk, har CNS toksisitet (selv om det ikke er beskrevet etter oral behandling), er gentoksisk og kreftfremkallende (se også pkt. 4.4).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Karmellosenatrium
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann, renset

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

26 uker

Åpnet sylinderrampulle: Brukes umiddelbart. Legemidlet kan brukes i opptil 24 timer etter at det er tatt ut av kjøleskapet. Doseringspumpen med montert ampulle kan bæres inntil kroppen i opptil 16 timer. Ved behandling om natten skal pumpen ikke bæres inntil kroppen, men kan for eksempel plasseres på nattbordet. Kast alle ubrukte rester.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedkjølt (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Sensitiv for lys.
For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

47 ml gel i sylinderrampulle av polypropylen. Den brede enden er forseglet med en stempelpropp av polyisoprengummi, og ENFit-uttakskontakten er forseglet med en propp av polypropylen.

Eske med 7 sylinderrampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sylinderampullene er kun til engangsbruk. Åpnet sylinderampulle skal ikke brukes på nytt. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. desember 2019
Dato for siste fornyelse: 5. oktober 2023

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2023