

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml geeli suoleen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 20 mg levodopaa, 5 mg karbidopamonohydraattia (vastaten 4,6 mg vedetöntä karbidopaa) ja 20 mg entakaponia.

47 ml (1 säiliö) sisältää 940 mg levodopaa, 235 mg karbidopamonohydraattia ja 940 mg entakaponia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli suoleen. pH: 4,5–5,5

Keltainen tai kellertävänpunainen, läpinäkymätön, viskoosinen geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edennyt Parkinsonin tauti, johon liittyy vaikeita motorisia tilanvaihteluja ja hyperkinesiaa tai dyskinesiaa, eivätkä saatavilla olevat peroraalisten Parkinsonin taudin lääkkeiden yhdistelmät tuota tyydyttäviä tuloksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus tulee titrata yksilöllisesti kunkin potilaan optimaalisen vasteen saavuttamiseksi. Tavoitteena on maksimoida päivän toiminnallinen aika (on-vaihe) vähentämällä mahdollisimman paljon off-vaiheiden (bradykinesia) määrää ja kestoa sekä invalidisoivaa on-vaiheen dyskinesiaa.

Lecigonin kokonaisannos vuorokaudessa koostuu kolmesta yksilöllisesti sovitetusta annoksesta: aamun bolusannos, jatkuva ylläpitoannos ja lisäbolusannokset. Hoito rajoittuu yleensä potilaan valveillaoloaikaan. Lecigonia voidaan antaa enintään 24 h/vrk, jos se on lääketieteellisistä syistä tarpeellista. Suurin suositeltu vuorokausiannos on 100 ml (joka vastaa 2 000:ta mg levodopaa, 500:aa mg karbidopamonohydraattia ja 2 000:ta mg entakaponia – ks. myös kohta 4.4).

Ylläpitoannoksen aikana levodopan pitoisuus/aikaprofiili plasmassa on hieman erilainen kuin aiemmin on havaittu pelkän suoleen annettavan levodopa/karbidopageelin käytön yhteydessä: levodopan pitoisuus plasmassa suurenee vähitellen päivän aikana. Kohdassa 5.2 on esimerkki Lecigon-hoidon pitoisuus/aikaprofiilista plasmassa. Jos yksilölliset tarpeet edellyttävät, pumppu voidaan esiohjelmoida antamaan enintään kolme ylläpitoannosta päivän/24 tunnin aikana. Jos päivän jälkipuoliskolla esiintyy dyskinesiaa, annoksen pienentäminen 10–20 %:lla keskellä päivää saattaa olla aiheellista. Kaikki ylläpitoannokset on titrattava, kunnes toivottu kliininen vaikutus on saavutettu.

Usean ylläpitoannoksen toiminto saattaa myös olla hyödyllinen, jos potilaalla on esimerkiksi pitkittynyttä dyskinesiaa tai jäykkyyttä ja toistuvasti lisäannosten tarve päivän jälkipuoliskolla tai jos potilas saa 24 tunnin hoitoa ja ylläpitoannosta on pienennettävä yön aikana.

Aamuannos

Aamuannos annetaan pumpulla, jotta terapeutinen annostaso saavutetaan nopeasti (30 min aikana). Annosta muutetaan 0,1 ml (2 mg) kerrallaan. Aamun kokonaisannos on yleensä 5–10 ml, joka vastaa 100–200:aa mg levodopaa. Aamuannos ei saa olla yhteensä suurempi kuin 15 ml (300 mg levodopaa).

Jatkuva ylläpitoannos

Jatkuva ylläpitoannos annetaan pumpulla terapeutisen annostason ylläpitämiseksi. Ylläpitoannosta muutetaan 2 mg/h (0,1 ml/h) kerrallaan. Ylläpitoannos on yleensä 0,7–5,0 ml/h (15–100 mg/h levodopaa). Suurin suositeltu vuorokausiannos on 100 ml (2 000 mg levodopaa).

Lisäbolusannokset

Lisäannos annetaan tarvittaessa, jos potilaasta tulee hypokineettinen. Lisäannos on normaalisti alle 3 ml mutta määritetään yksilöllisesti. Jos potilas tarvitsee päivän aikana yli 5 lisäannosta, jatkuvan ylläpitoannoksen suurentamista on harkittava.

Titraus levodopa/karbidopasta Lecigoniin siirtymisen yhteydessä

Lecigon sisältää entakaponia, joka tehostaa levodopan vaikutusta. Tämän vuoksi Lecigon-kokonaisannosta vuorokaudessa saattaa olla tarpeen pienentää keskimäärin 20–35 % verrattuna potilaan aiempaan levodopa- ja karbidopa-annokseen ilman katekolioksimetyylitransferaasin (COMT:n) estäjää. Entakaponin vaikutus levodopaan on annosriippuvainen, joten annosta on todennäköisesti pienennettävä enemmän suuria annoksia käyttävillä potilailla.

Alkuvaiheen annosmääritys perustuu potilaan levodopan käyttöön vuorokaudessa. Jotta terapeutiset pitoisuudet plasmassa saavutetaan mahdollisimman nopeasti, aamuannoksen on oltava samankokoinen kuin aiempi levodopan aamuannos + letkun täyttötilavuus. Jatkuvan ylläpitoannoksen on perustuttava potilaan levodopan käyttöön vuorokaudessa (aamuannos pois lukien), ja ylläpitoannos pienennetään alkuvaiheessa 65 %:iin aiemmin käytetystä levodopan vuorokausiannoksesta. Tämän jälkeen annokset titrataan vähitellen kliinisten oireiden perusteella, kunnes toivottu vaikutus saavutetaan.

Esimerkki alkuvaiheen annosmäärityksestä ennen titrausta:

Aiempi levodopan kokonaisvuorokausiannos: 1 360 mg

Aiempi levodopan aamuannos: 100 mg

Aiempi levodopan käyttö vuorokaudessa (aamuannos pois lukien): 1 260 mg/vrk

Aamuannos: 100 mg

Vastaa tilavuutta: $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Kokonaisaamuannos: $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$ (letkun täyttötilavuus) = 8 ml

Jatkuva ylläpitoannos: 1 260 mg/vrk

65 %:iin pienennetty jatkuva ylläpitoannos: $1 260 \text{ mg/vrk} \times 0,65 = 819 \text{ mg/vrk}$

Käyttö/tunti (laskemisen perustana 16 tunnin anto / vrk): $819 \text{ mg} / 16 \text{ tuntia} = 51 \text{ mg/tunti}$

Vastaa virtausnopeutta/tunti: $51 \text{ mg/tunti} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5\text{--}2,6 \text{ ml/tunti}$

Titraus levodopa/benseratsidista Lecigoniin siirtymisen yhteydessä

Entakaponi suurentaa levodopan biologista hyötyosuutta tavanomaisista levodopa/benseratsidivalmisteista hieman (5–10 %) enemmän kuin tavanomaisista levodopa/karbidopavalmisteista. Siirtymistä levodopa/benseratsidista Lecigoniin ei ole tutkittu.

Titraus levodopa/karbidopa/entakaponista Lecigoniin siirtymisen yhteydessä

Alkuvaiheen annosmääritys perustuu potilaan levodopan käyttöön vuorokaudessa. Alkuvaiheen aamuannoksen on oltava samankokoinen kuin aiempi levodopa-aamuannos + letkun täyttötilavuus. Jatkuva ylläpitoannos muunnetaan suhteessa 1:1, ja se perustuu potilaan levodopan käyttöön vuorokaudessa (aamuannos pois lukien). Tämän jälkeen annokset titrataan vähitellen kliinisten oireiden perusteella, kunnes toivottu vaikutus saavutetaan.

Siirtymistä levodopa/dopadekarboksylaasin (DDC:n) estäjä/tolkaponi -yhdistelmästä Lecigoniin ei ole tutkittu.

Siirtyminen dopamiiniagonistihoidosta Lecigoniin

Kun dopamiiniagonistihoidosta siirrytään Lecigon-monoterapiaan, dopamiiniagonistin vieroitusoireiden riski on otettava huomioon ja dopamiiniagonistihoidon äkillistä lopettamista on vältettävä.

Hoidon seuranta

Kun titraus on tehty hoidon alussa, tulee aamuannosta ja ylläpitoannosta hienosäätää muutaman viikon kuluessa.

Alussa Lecigon annetaan ainoana lääkkeenä. Muita Parkinsonin taudin lääkkeitä voidaan tarvittaessa käyttää samanaikaisesti (samanaikaiset Parkinson-hoidot, ks. myös kohdat 4.3 ja 4.5). Jos muu Parkinson-lääkehoito lopetetaan tai sitä muutetaan, Lecigon-annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Hoitovasteen äkillinen heikkeneminen ja toistuvat motoriset tilanvaihtelut viittaavat siihen, että letkun pää on siirtynyt duodenumista/jejunumista mahalaukkuun. Letkun sijainti tulee tarkistaa röntgentutkimuksella. Jos letku on siirtynyt väärään kohtaan, letkun pää on asetettava takaisin paikoilleen duodenumiin/jejunumin yläosaan.

Hoito dementian yhteydessä

Jos potilaalla epäillään dementiaa tai on todettu dementia ja sekavuuskynnys on alentunut, vain hoitohenkilökunnan tai potilasta hoitavan henkilön pitäisi käsitellä pumpppua.

Lääkevalmisteen väärinkäyttö

Jos epäillään lääkevalmisteen väärinkäyttöä, Lecigon-hoidossa käytettävässä pumpussa (Crono LECIG) on lukitustoiminto. Toiminto estää potilasta muuttamasta pumpun asetuksia.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Lecigon-valmistetta pediatrisilla potilailla käyttöaiheeseen pitkälle edennyt Parkinsonin tauti, johon liittyy vaikeita motorisia tilanvaihteluja ja hyper-/dyskinesiaa.

Iäkkäät

Levodopan/karbidopan/entakaponin käytöstä iäkkäillä on huomattavaa kokemusta. Annos sovitetaan titraamalla yksilöllisesti kaikille potilaille, iäkkäät mukaan lukien.

Maksan vajaatoiminta

Lecigon-annostus määritetään yksilöllisesti titraamalla annokseen, joka tuottaa optimaalisen vaikutuksen (joka vastaa yksilöllisesti optimoitua altistusta levodopalle, karbidopalle ja entakaponille plasmassa). Näin maksan vajaatoiminnan mahdolliset vaikutukset levodopa-, karbidopa- ja entakaponialtistukseen otetaan huomioon annosta titrattaessa. Karbidopan ja levodopan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Entakaponin eliminaatio vähenee, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Näin ollen annostitraus tulee suorittaa varoen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 5.2). Lecigonia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Lecigon-annostus määritetään yksilöllisesti titraamalla annokseen, joka tuottaa optimaalisen vaikutuksen (joka vastaa yksilöllisesti optimoitua altistusta levodopalle, karbidopalle ja entakaponille plasmassa). Näin munuaisten vajaatoiminnan mahdolliset vaikutukset levodopa-, karbidopa- ja entakaponialtistukseen otetaan huomioon annosta titrattaessa. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan. Karbidopan ja levodopan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu

munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näin ollen annostitus tulee suorittaa varoen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, myös dialyysihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Hoidon keskeyttäminen

Lecigon-hoito voidaan keskeyttää milloin tahansa poistamalla letku ja antamalla haava-aukon parantua.

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jos annosta on pienennettävä äkillisesti tai jos Lecigon-hoito on tarpeen lopettaa, erityisesti jos potilas käyttää psykoosilääkkeitä, ks. kohta 4.4.

Jos hoito lopetetaan, potilaalle on annettava muuta hoitoa.

Antotapa

Lecigon on geeli jatkuvaan enteraaliseen annosteluun (anto duodenumiin tai jejunumin yläosaan). Lecigonin antoon saa käyttää ainoastaan Crono LECIG -pumppua (CE 0476). **Pumpun käyttöohje toimitetaan yhdessä pumpun kanssa.**

Väliaikaisen nenä-suoliletkun (nasoduodenaalinen/nasojejunaalinen) käyttöä tulee harkita selvitettäessä, hyötyykö potilas tästä hoitotavasta, ennen kuin pysyvä jejunaalinen letku asetetaan perkutaanisella endoskooppisella gastrostomialla (PEG-J). Testivaihe nenä-suoliletkun avulla voidaan kuitenkin ohittaa, mikäli lääkäri arvioi testivaiheen olevan turha, ja hoito voidaan aloittaa suoraan asettamalla PEG-J.

Pitkäaikaisessa annostelussa geeli annostellaan pumpulla suoraan duodenumiin tai jejunumin yläosaan pysyvän perkutaanisen endoskooppisen gastrostomialetkun kautta, jossa letkun ulko-osa on transabdominaalinen ja sisäosa on enteraalinen. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita radiologista gastrojejunostomialetkua, jos perkutaaninen endoskooppinen gastrostomia ei sovellu jostain syystä. Avanne ja annosten määritykset tulee tehdä yhteistyössä neurologin kanssa.

Säiliön vaihto

Kun uusi säiliö otetaan käyttöön, se kiinnitetään pumppuun ja järjestelmä yhdistetään annostelua varten letkuun annettujen ohjeiden mukaisesti.

Säiliöt ovat kertakäyttöisiä, eikä niitä pidä käyttää 24 tuntia pidempään.

Annostelupumppua ja siihen asennettua säiliötä voidaan pitää lähellä vartaloa enintään 16 tunnin ajan. Yöllä tapahtuvassa hoidossa pumppua ei saa pitää vartalon lähellä, mutta sitä voidaan pitää esim. yöpöydällä.

Avattua säiliötä voidaan käyttää seuraavana päivänä, enintään 24 tunnin ajan avaamisesta. Säiliö poistetaan pumpusta 24 tunnin käytön jälkeen tai kun säiliö on tyhjä riippuen siitä, kumpi tapahtuu aiemmin.

Säilytysajan lopulla geeli voi muuttua kellertäväksi/punertavaksi. Tämä ei vaikuta lääkkeen pitoisuuteen eikä hoidon tehoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ahdaskulmaglaukooma
- vaikea sydämen vajaatoiminta
- vaikeat sydämen rytmihäiriöt
- akuutti aivohalvaus
- vaikea maksan vajaatoiminta
- Epäselektiivisten MAO:n estäjien ja selektiivisten MAO-A:n estäjien samanaikainen käyttö Lecigonin kanssa on vasta-aiheista. Näiden estäjien käyttö tulee lopettaa vähintään kaksi viikkoa ennen Lecigon-hoidon aloitusta. Lecigonia voidaan annostella samanaikaisesti

selektiivisten MAO-B:n estäjien kanssa (esim. selegiliinihydrokloridi) valmistajan suosittelemalla annoksella (ks. kohta 4.5).

- tilat, jolloin adrenergisten aineiden käyttö on vasta-aiheista, esim. feokromosytooma, hypertyreosi, Cushingin oireyhtymä
- aiempi pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (MNS) ja/tai ei-traumaattinen rabdomyolyyysi
- epäilyttävät diagnosoimattomat iholeesiot tai anamneesissa melanooma (levodopa voi aktivoida melanooman).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lecigonia ei suositella lääkeaineiden aiheuttamien ekstrapyramidaalioireiden hoitoon.

Lecigon-hoitoa on annettava varoen potilaille, joilla on iskeeminen sydänsairaus, vaikea sydän- ja verisuonitauti tai keuhkosairaus, astma, munuais-, maksa- tai endokrinologinen sairaus tai aiempi ulkustauti tai kouristuksia.

Potilaiden, joilla on ollut sydäninfarkti ja on edelleen sydämen eteisperäisiä nodaalisia tai kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydämen toimintaa pitäisi seurata erityisen huolellisesti hoidon alussa annosmäärityksen ajan.

Kaikkia Lecigon-hoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti psyykkisen tilan muutosten, masennuksen ja siihen liittyvän itsemurhatendenssin ja muiden vakavien psyykkisten häiriöiden varalta. Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tai on ollut psykoosi.

Psykoosilääkkeitä, jotka salpaavat dopamiinireseptoreita (erityisesti D₂-reseptoriantagonistit), on annettava varoen samanaikaisesti Lecigonin kanssa, ja potilasta tulee seurata huolellisesti antiparkinsonismivaikutuksen heikkenemisen ja Parkinsonin taudin oireiden pahenemisen varalta; ks. kohta 4.5.

Lecigonia voidaan antaa varoen potilaille, joilla on krooninen avokulmaglaukooma, jos silmänpaine on hyvin hallinnassa ja potilasta seurataan huolellisesti silmänpaineen muutosten varalta.

Lecigon voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Tämän vuoksi Lecigonia tulee antaa varoen potilaille, jotka käyttävät muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota; ks. kohta 4.5.

Lecigonin vaikuttavien aineiden käyttöön on liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista potilailla, joilla on Parkinsonin tauti. Varovaisuus on siksi tarpeen ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Parkinsonin taudin lääkityksen äkillisen lopettamisen yhteydessä on havaittu pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää muistuttava oireisto, johon liittyy lihasjäykkyys, ruumiinlämmön kohoaminen, psyykkisen tilan vaihtelut (esim. agitaatio, sekavuustila, kooma) ja seerumin kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen. Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on harvoin havaittu rabdomyolyyysia neuroleptioireyhtymän tai vaikean dyskinesian seurauksena. Entakaponin markkinoille tulon jälkeen neuroleptioireyhtymää on raportoitu yksittäisiä tapauksia erityisesti silloin, kun entakaponihoito ja muu samanaikainen dopaminerginen lääkitys on äkillisesti lopetettu tai annosta on äkillisesti pienennetty. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jos Lecigon-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan äkillisesti, etenkin, jos potilas käyttää myös psykoosilääkkeitä/neuroleptejä.

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollihäiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän läheistensä / hoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollihäiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, voimistunut libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhmaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, Lecigon mukaan lukien. Hoidon uudelleenarviointi on suositeltavaa, jos tällaisia oireita esiintyy.

Epidemiologisten tutkimusten mukaan Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on muuta väestöä suurempi melanoomariski. On epäselvää, onko riski kohonnut itse Parkinsonin taudin vai muiden tekijöiden, kuten Parkinsonin tautiin käytettävien lääkkeiden seurauksena. Näin ollen potilaita ja heidän läheisiään/hoitajiaan suositellaan tarkkailemaan ihoa säännöllisesti melanooman varalta Lecigon-hoidon aikana. Ideaalitulanteessa ihotutkimukset olisi hyvä suorittaa määräajoin asianmukaisesti koulutetun henkilön (esim. ihotautilääkäri) toimesta.

Yleisanestesiaa tarvittaessa Lecigon-hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin potilas voi ottaa nesteitä ja lääkkeitä suun kautta. Jos hoito keskeytetään väliaikaisesti, Lecigon-hoitoa voidaan jatkaa aiemmin käytetyllä annoksella heti kun potilas voi ottaa nesteitä suun kautta.

Lecigonin annosta voidaan joutua pienentämään, jotta vältetään levodopan aiheuttamalta dyskinesialta.

Lecigonin pitkäaikaisessa käytössä suositellaan maksan, hematopoeesin, verenkiertoelimistön ja munuaisten toiminnan tutkimista säännöllisin väliajoin.

Lecigon sisältää karbidopan hajoamistuotetta, hydratsiinia, joka saattaa olla genotoksista ja mahdollisesti karsinogeenista. Lecigonin keskimääräinen suositusannos vuorokaudessa on 46 ml (vastaa 1,6 mg hydratsiinia / vrk). Suositeltava päivittäinen Lecigon-enimmäisannos on 100 ml (vastaa enintään 3,5 mg hydratsiinia / vrk). Tämän hydratsiinialtistuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Aiempi ylävatsan alueelle tehty leikkaus saattaa vaikeuttaa gastrostomiaa/jejunostomiaa.

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu ja markkinoille tulon jälkeen on havaittu levodopan/karbidopan komplikaationa besoaari, ileus, implanttikohdan eroosio/haavauma, suolistoverenvuoto, suoliston iskemia, suolitukos, suolen perforaatio, suolentuppeuma, pankreatiitti, peritoniitti, pneumoperitoneum ja toimenpiteen jälkeinen haavatulehdus. Besoaarit ovat sulamattoman aineen (kuten sulamattomien vihannes- tai kasvikuitujen) jäänteitä suolistossa. Jejunaaliletkun pään ympärillä oleva besoaari voi johtaa suolitukokseen tai suolentuppeumaan. Suurin osa besoaareista sijaitsee mahalaukussa, mutta ne voivat olla myös muualla suolistossa. Yllämainittujen komplikaatioiden oireena voi olla vatsakipu. Ne voivat joskus johtaa vakaviin seurauksiin, kuten leikkaukseen tai kuolemaan. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkäriin, jos heille tulee mitä tahansa edellä mainittuihin tapahtumiin liittyviä oireita.

Jos potilaalla on vaikeuksia järjestelmän (pumpun, letkun) käytössä, komplikaatioita voi esiintyä. Tällaisissa tapauksissa hoitajan (esim. sairaanhoitajan, lähihoitajan tai läheisen) on avustettava potilasta.

Bradyknesian yllättävä tai asteittainen paheneminen voi viitata letkuston tukkeutumiseen mistä tahansa syystä, ja asia on selvitettävä.

Lecigonin vaikuttaviin aineisiin on liittynyt painonlaskua, minkä takia potilasta hoitavan henkilön on oltava tietoinen painonlaskun mahdollisuudesta. Painon seuranta on suositeltavaa vaikean painonlaskun välttämiseksi. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on ripuli. Pitkittynyt tai jatkuva ripuli, joka ilmaantuu entakaponihoidon aikana, saattaa olla merkki koliitista. Pitkittyneen tai jatkuvan ripulin ilmetessä lääkkeen anto on keskeytettävä ja harkittava muita asianmukaisia hoitoja ja tutkimuksia.

Jos pidetään tarpeellisena korvata Lecigon joko levodopalla ja DCC:n estäjällä ilman entakaponia tai muulla dopaminergisellä lääkityksellä, siirtyminen on tehtävä hitaasti. Levodopa-annoksen suurentaminen voi olla välttämätöntä.

Jos potilaalla esiintyy pahenevaa ruokahaluttomuutta, voimattomuutta ja painonlaskua suhteellisen lyhyen ajanjakson kuluessa, lääketieteellistä yleisarviointia, myös maksatoiminnan arviointia, on harkittava.

Levodopa/karbidopa voi aiheuttaa virheellisesti positiivisen tuloksen ketonuriamäärityksessä, eikä virtsanäytteen keittäminen ratkaise ongelmaa. Glukoosioksidaasimenetelmien käyttö voi antaa virheellisen negatiivisen tuloksen glukosuriamäärityksessä.

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on joillakin levodopa-karbidopahoitoa saaneilla potilailla todettu riippuvuushäiriö, joka johtaa valmisteen liialliseen käyttöön. Ennen hoidon aloittamista potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on varoitettava mahdollisesta DDS:n riskistä (ks. myös kohta 4.8).

Jos epäillään lääkevalmisteen väärinkäyttöä, Lecigon-hoidossa käytettävässä pumpussa (Crono LECIG) on lukitustoiminto.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Lecigon-valmisteella. Seuraavia yhteisvaikutuksia on todettu levodopa/karbidopayhdistelmän ja entakaponi/levodopa/karbidopayhdistelmän käytössä.

Lecigonin ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta:

Verenpainelääkkeet

Oireista posturaalista hypotensiota on esiintynyt, kun levodopan ja dekarboksylaasi-inhibiittorin yhdistelmä on lisätty verenpainelääkkeitä saavien potilaiden hoito-ohjelmaan. Verenpainelääkkeen annostusta voidaan joutua korjaamaan.

Masennuslääkkeet

Epäselektiivisten MAO:n estäjien ja selektiivisten MAO-A:n estäjien käyttö yhdessä Lecigonin kanssa on vasta-aiheista. Estäjähoito on lopetettava vähintään kaksi viikkoa ennen Lecigon-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3).

Joissakin harvinaisissa tapauksissa trisyklisten masennuslääkkeiden ja karbidopa/levodopavalmisteiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt haittavaikutuksia, mukaan lukien hypertensiota ja dyskinesiaa.

Huomattava määrä Parkinson-potilaita on saanut samanaikaisesti levodopa/karbidopa/entakaponi-yhdistelmää ja trisyklisiä masennuslääkkeitä, eikä farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ole havaittu. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun masennuslääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lecigonin kanssa.

Antikolinergit

Antikolinergit voivat toimia synergistisesti levodopan kanssa vähentäen vapinaa. Yhteiskäyttö voi kuitenkin pahentaa epänormaaleja tahdosta riippumattomia liikkeitä. Antikolinergit voivat heikentää levodopan vaikutusta hidastamalla sen imeytymistä. Lecigon-annosta voidaan joutua muuttamaan.

Muut Parkinson-lääkkeet

Lecigon voidaan ottaa samanaikaisesti selektiivisen MAO-B:n estäjän (esim. selegiliinihydrokloridi) suositellun annoksen kanssa. Selegiliinin ja levodopa/karbidopavalmisteen samanaikaiseen käyttöön on liittynyt vakavaa ortostaattista hypotensiota. Levodopa-annosta tulee mahdollisesti pienentää, jos selektiivinen MAO-B:n estäjä lisätään hoito-ohjelmaan.

Amantadiinilla ja dopamiiniagonisteilla kuten piribediilillä on synergistinen vaikutus levodopan kanssa, ja ne voivat lisätä levodopan aiheuttamia haittavaikutuksia. Lecigon-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Muut lääkevalmisteet

Dopamiinireseptoriantagonistit (jotkin psykoosilääkkeet, esim. fentiatsiinit, butyrofenonit ja risperidoni, sekä antiemeetit, esim. metoklopramidi), bentsodiatsepiinit, isoniatsidi, fenytoiini ja papaveriini voivat heikentää levodopan terapeuttista vaikutusta. Potilaita, jotka ottavat näitä lääkkeitä

samanaikaisesti Lecigonin kanssa, pitäisi seurata huolellisesti terapeuttisen vasteen heikkenemisen varalta.

Sympatomimeetit voivat lisätä levodopaan liittyviä kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Levodopa muodostaa raudan kanssa kelaatin ruoansulatuskanavassa, mikä pienentää imeytyneen levodopan määrää. Näin ollen Lecigonin ja peroraalisten rautavalmisteiden ottamisen välillä on pidettävä vähintään 2–3 tunnin tauko. Rautavalmiste voidaan ottaa esimerkiksi ennen nukkumaanmenoa, jos potilas ei käytä pumppua yöllä.

Koska *in vitro* -kokeissa entakaponilla on ollut affiniteettia sytokromi P450 2C9 -isoentsyymiin (ks. kohta 5.2), Lecigon saattaa vaikuttaa niiden lääkeaineiden pitoisuuksiin, jotka metaboloituvat tämän isoentsyymiin kautta, kuten S-varfariini. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa entakaponi ei kuitenkaan muuttanut plasman S-varfariinipitoisuuksia. R-varfariinin AUC-arvot suurenevät keskimäärin 18 % (90 % lv 11–26 %). INR-arvot suurenevät keskimäärin 13 % (90 % lv 6–19 %). Sen vuoksi INR-arvojen mittaamista suositellaan, kun Lecigon-hoito aloitetaan potilaille, jotka saavat varfariinia.

Antasidien ja Lecigonin samanaikaisen annostelun vaikutusta levodopan biologiseen hyötyosuuteen ei ole tutkittu.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Koska levodopa kilpailee eräiden aminohappojen kanssa, levodopan imeytyminen saattaa häiriintyä runsasproteiinista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja levodopa/karbidopa/entakaponin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa aineilla on havaittu lisääntymistoksisuutta erikseen käytettynä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Lecigonin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, paitsi, jos hyödyt äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit sikiölle.

Imetys

Levodopa ja mahdollisesti levodopan metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. Maidoneritys suppressoituu todistettavasti levodopahoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyvätkö karbidopa ja entakaponi tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa karbidopan ja entakaponin on todettu erittyvän rintamaitoon, mutta ei tiedetä, erittyvätkö ne ihmisen rintamaitoon.

Ei ole riittävästi tietoja levodopan/karbidopan/entakaponin tai niiden metaboliittien vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Imetystä tulee näin ollen välttää Lecigon-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa levodopalla, karbidopalla tai entakaponilla ei erikseen annettuna ole havaittu olevan hedelmällisyyteen liittyviä haitallisia vaikutuksia. Levodopan, karbidopan ja entakaponin yhdistelmällä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eläimillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lecigon-valmisteella voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Levodopa, karbidopa ja entakaponi voivat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota ja huimausta. Varovaisuus on tästä syystä tarpeen autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

Jos Lecigonia saavalla potilaalla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillisiä nukahtamiskohtauksia, tulee häntä neuvoa pidättäytymään autolla ajamisesta tai sellaisista toimista, joissa valppauden heikentyminen saattaa aiheuttaa vakavien vammojen tai kuoleman riskin potilaalle itselleen tai muille (esim. koneiden käyttö), kunnes kohtaukset ja uneliaisuus ovat hävinneet; ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lecigonin todennäköinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeen saatuihin tietoihin suoleen annettavasta levodopa/karbidopageelistä ja suun kautta otettavasta levodopa/karbidopa/entakaponivalmisteesta.

Suoleen annettavaan levodopa/karbidopageeliin liittyviä yleisiä haittavaikutuksia, joita voi täten esiintyä Lecigon-hoidossa, ovat pahoinvointi ja dyskinesia. Laitteeseen tai toimenpiteeseen liittyviä, yleisiä suoleen annettavan levodopa/karbidopageelin haittavaikutuksia, joita voi täten esiintyä Lecigon-hoidossa, ovat vatsakipu, letkun asennukseen liittyvät komplikaatiot, liiallinen granulaatiokudos, viiltoalueen eryteema, toimenpiteen jälkeinen haavatulehdus, erittäminen toimenpiteen jälkeen, toimenpiteeseen liittyvä kipu sekä viiltoalueen reaktio. Suurin osa haittavaikutuksista on raportoitu tutkimusten alkuvaiheessa perkutaanisen endoskooppisen gastrostomian jälkeen ensimmäisten 28 päivän aikana.

Peroraalisen levodopa/karbidopa/entakaponiyhdistelmän yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat dyskinesiat (ilmenee noin 19 %:lla potilaista), ruuansulatuskanavan oireet, mukaan lukien pahoinvointi ja ripuli (noin 15 %:lla ja 12 %:lla potilaista), lihasten ja sidekudoksen häiriöt (noin 12 %:lla potilaista) sekä harmiton virtsan värjäytyminen punaruskeaksi (kromaturia) (noin 10 %:lla potilaista). Vakavia ruuansulatuskanavan verenvuotoja (melko harvinainen) ja angioedeemaa (harvinainen) on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitona on ollut peroraalinen levodopa/karbidopa/entakaponi tai entakaponi yhdistelmähoitona levodopan ja DDC:n estäjän kanssa. Vakavaa hepatiittia, jossa on lähinnä kolestaattisia piirteitä, rbdomyolyyssia ja neuroleptioireyhtymää voi esiintyä peroraalisen levodopa/karbidopa/entakaponihoidon yhteydessä, vaikka yhtään tapausta ei ole identifioitu kliinisissä tutkimuksissa.

Lecigonia on tutkittu farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui 11 pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta. Haittavaikutuksia, joiden katsottiin liittyvän Lecigon-hoittoon, olivat päänsärky, pahoinvointi ja huimaus. Vakavia haittavaikutuksia ei ilmoitettu tässä kaksipäiväisessä tutkimuksessa. Minkään haittavaikutuksen ei katsottu liittyvän Lecigonin antoon käytettyyn pumppuun.

Haittavaikutustaulukko

Taulukkoon 1 on koottu elinryhmittäin ja yleisyyden mukaan lääkevalmisteeseen, laitteeseen ja toimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset, jotka tulivat esille suoleen annettavan levodopa/karbidopageelin ja peroraalisten levodopa/karbidopa/entakaponivalmisteiden käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Taulukossa 1 luetellut peroraalisen levodopa/karbidopa/entakaponin haittavaikutukset on kerätty yhteen kaksoissokkoutettujen kliinisten tutkimusten tiedoista sekä markkinoilletulon jälkeen kerätyistä tiedoista, jotka koskevat entakaponia yhdistelmähoitona levodopan ja DCC:n estäjän kanssa.

Taulukko 1. Suoleen annettavan levodopa/karbidopageelin ja/tai peroraalisen levodopa/karbidopa/entakaponin haittavaikutustiedot kliinisistä tutkimuksista sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä käyttökokemuksesta

MedDRA-luokittelu elinryhmittäin	Hyvin yleinen (≤ 1/10)	Yleinen (≤ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Lääkkeeseen liittyvät häiritsevät vaikutukset					
Veri ja imukudos		Anemia	Leukopenia, trombo-sytopenia		Agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä					Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon lasku	Kohonnut aminohappotaso (kohonnut metyyylimaloni-happo), kohonnut veren homokysteiini, ruokahalun heikentyminen, painonnousu, B6-vitamiinin puutos, B12-vitamiinin puutos			
Psyykkiset häiriöt	Huolestuneisuus, ahdistuneisuus, masennus, unettomuus	Painajaiset, agitaatio, sekavuustila, hallusinaatiot, impulssi-kontrollin häiriöt, psykoottiset häiriöt, nukahtamiskohtaukset, unihäiriö	Toteutunut itsemurha, desorientaatio, euforinen mieliala, pelko, voimistunut libido (ks. kohta 4.4), itsemurhayritys/itsemurhakäyttäytyminen	Poikkeavat ajatukset	Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä ^a
Hermosto	Dyskinesia, Parkinsonin tauti / Parkinsonin taudin oireiden paheneminen (esim. bradykinesia)	Huimaus, dystonia, päänsärky, lisääntynyt tuntoherkkyys, on-off-episodit, parestesia, polyneuropatia, uneliaisuus, synkopee, vapina, hyperkinesia	Ataksia, kouristukset		Pahanlaatuinen neurolepti-oireyhtymä, muistin huononeminen, dementia
Silmät		Näön hämärtyminen	Ahdaskulma-glaukooma, luomikouristus, kaksoiskuvat, iskeeminen optikus-neuropatia		

MedDRA-luokittelu elinryhmittäin	Hyvin yleinen (≤ 1/10)	Yleinen (≤ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Sydän		Epäsäännöllinen sydämen rytmi, muut iskeemiset sydän-tapahtumat kuin sydäninfarkti (esim. angina pectoris)	Palpitaatio, sydäninfarkti		
Verisuonisto	Orto-staattinen hypotensio	Hypertensio, hypotensio	Laskimotulehdus		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, suunielun kipu, aspiraatio-keuhkokuume	Dysfonia	Epänormaali hengitys	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, ummetus, ripuli	Vatsan pingottuminen, vatsakipu, vatsavaivat, suun kuivuus, makuhäiriö, dyspepsia, nielemishäiriö, ilmavaivat, oksentelu	Koliitti, maha-suolikanavan verenvuoto, lisääntynyt syljeneritys	Hampaiden narskuttelu, kielikipu, hikka, syljen värjäytyminen	
Maksa ja sappi			Poikkeava maksan toimintakokeen tulos		Hepatiitti, jossa on lähinnä kolestaattisia piirteitä
Iho ja ihonalainen kudus		Kontakti-ihottuma, liikkahikoilu, kutina, ihottuma	Hiustenlähtö, punoitus, nokkosihottuma, ihon, hiusten, kynsien ja hien värjäytyminen	Melanooma (ks. kohta 4.3), angioedeema	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasten, luuston ja sidekudoksen kipu	Nivelkipu, lihasspasmit, kaula-/niskakipu			Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatie	Kromaturia	Virtsainkontinenssi, virtsaumpi, virtsatieinfektio			
Sukupuolielimet ja rinnat				Priapismi	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Voimattomuus, rintakipu, uupumus, kävelyhäiriö, kipu, perifeerinen turvotus	Huonovointisuus		

MedDRA-luokittelu elinryhmittäin	Hyvin yleinen (≤ 1/10)	Yleinen (≤ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kaatuminen				
<u>Laitteeseen ja toimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset</u>					
Infektiot	Toimenpiteen jälkeinen haavataulehdus	Viiltoalueen selluliitti, toimenpiteen jälkeinen infektio	Toimenpiteen jälkeinen absessi		
Ruoansulatuselimestö	Vatsakipu	Vatsavaivat, ylävatsakipu, peritoniitti, pneumoperitoneum	Besoari, iskeeminen koliitti, maha-suolikanavan iskemia, maha-suolikanavan tukos, pankreatiitti, ohutsuolen verenvuoto, ohutsuolen haavauma, paksusuolen perforaatio, suolentuppeuma		Mahan perforaatio, maha-suolikanavan perforaatio, ohutsuolen iskemia, ohutsuolen perforaatio
Iho ja ihonalainen kudosis	Liiallinen granulaatio				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Laitteen asennuksen komplikaatio ^{t^b}	Laitteen dislokaatio, laitteen tukkeutuminen			
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Viiltoalueen eryteema, erittäminen toimenpiteen jälkeen, toimenpiteeseen liittyvä kipu, toimenpidealueen reaktio	Maha-suolikanavastooman komplikaatio, viiltoalueen kipu, toimenpiteen jälkeinen ileus, toimenpiteen jälkeinen komplikaatio, toimenpiteen jälkeinen vaiva, toimenpiteen jälkeinen verenvuoto			

^a Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (dopamiinidysregulaatio-oireyhtymä, DDS) on riippuvuushäiriö, jota on todettu joillakin levodopa-karbidopahoitoa saaneilla potilailla. Siihen liittyy pakonomaista dopaminergisen lääkkeen väärinkäyttöä ja suurempien lääkeannosten käyttöä kuin on tarpeen motoristen oireiden lievittämiseksi. Tämä voi joissakin tapauksissa johtaa vaikeisiin dyskinesioihin (ks. myös kohta 4.4).

^b Laitteen asennukseen liittyvä komplikaatio on raportoitu yleisenä haittavaikutuksena sekä nasojunaaliletkuille että PEG-J:lle. Tämä haittavaikutus raportoitiin yhdessä yhden tai useamman seuraavista nasojunaaliletkun haittavaikutuksista kanssa: suunielun kipu, vatsan pingotus, vatsakipu, vatsavaiva, kipu, kurkun ärsytys, maha-suolikanavan vaurio, ruokatorven verenvuoto, ahdistuneisuus, nielemishäiriö ja oksentelu. PEG-J:lle tämä haittavaikutus raportoitiin yhdessä yhden tai useamman seuraavista haittavaikutuksista kanssa: vatsakipu, vatsavaiva, vatsan pingotus, ilmavaivat tai pneumoperitoneum. Muita haittavaikutuksia, jotka raportoitiin yhdessä laitteen asennukseen liittyvän komplikaation kanssa, olivat vatsavaiva, duodenaalinen haavauma, verenvuoto, erosiivinen duodeniitti, erosiivinen gastriitti, mahasuolikanavan verenvuoto, peritoniitti, pneumoperitoneum ja ohutsuolen haavauma.

Suoliletkun dislokaatio kääntymällä kohti mahaa tai laitteen tukos johtaa motoristen tilanvaihteluiden uusiutumiseen.

Seuraavat haittavaikutukset on lisäksi havaittu peroraalisilla levodopa/karbidopavalmeilla ja luokiteltu harvinaisiksi ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): hemolyyttinen anemia, leukalukko, Hornerin oireyhtymä, mydriaasi, okulogyyrinen kriisi ja Henoch–Schönleinin purppura. Seuraava haittavaikutus on luokiteltu hyvin harvinaiseksi ($< 1/10\ 000$): agranulosytoosi.

Laboratorioarvot

Seuraavia poikkeavia laboratorioarvoja on raportoitu levodopa/karbidopahoitoa saavilla: kohonnut ureatyyppi, alkalinen fosfataasi, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubiini, verensokeri, kreatiniini, virtsahappo ja positiivinen Coombsin koe sekä hemoglobiinin ja hematokriitin lasku. Leukosyyttejä, bakteereja ja verta on raportoitu esiintyneen virtsassa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Entakaponin lisääminen aiemmin aloitettuun levodopa/DDC:n estäjähoitoon saattaa aiheuttaa hoidon alkuvaiheessa dopaminergisen aktiivisuuden lisääntymistä (esim. dyskinesiaa, pahoinvointia ja oksentelua). Levodopa-annoksen pienentäminen vähentää dopaminergisten oireiden vaikeusastetta ja esiintymistiheyttä.

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia ja/tai muuta dopaminergista levodopaa sisältävää lääkettä, kuten Lecigonia (ks. kohta 4.4).

Uneliaisuus ja äkilliset nukahtamiskohtaukset

Levodopan kanssa annettuun entakaponihoitoon Parkinson-potilailla on liittynyt uneliaisuutta ja äkillisiä nukahtamiskohtauksia. Tästä syystä varovaisuutta on noudatettava ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 4.7).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Huomattavimpia levodopa/karbidopan kliinisiä yliannostusoireita ovat dystonia ja dyskinesia. Luomikouristus voi olla yliannostuksen ensimerkki. Pyridoksiini ei kumoa Lecigonin vaikutuksia.

EKG-seuranta on aloitettava ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti mahdollisten rytmihäiriöiden kehittymisen varalta. Tarpeen vaatiessa on annettava sopivaa rytmihäiriöhoitoa. On myös otettava huomioon mahdollisuus, että potilas on ottanut Lecigonin lisäksi muita lääkkeitä. Dialyysin merkitystä yliannostuksen hoidossa ei tunneta.

Aineisto sisältää yksittäisiä yliannostustapauksia, joissa suurin peroraalinen vuorokausiannos on ollut vähintään 10 000 mg levodopaa ja 40 000 mg entakaponia. Akuutteja oireita ja löydöksiä näissä yliannostustapauksissa olivat agitaatio, sekavuustila, kooma, bradykardia, kammiotakykardia, Cheyne–Stokesin hengitys sekä ihon, kielen, sidekalvon ja virtsan värjäytyminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, dopa ja dopajohdokset, ATC-koodi: N04BA03.

Vaikutusmekanismi

Lecigon on levodopaa, karbidopamonohydraattia ja entakaponia (suhde 4:1:4) sisältävä yhdistelmävalmiste geelin muodossa, ja se on tarkoitettu jatkuvaan enteraaliseen annosteluun pitkälle edenneessä Parkinsonin taudissa, johon liittyy vaikeita motorisia tilanvaihteluita ja hyper-/dyskinesiaa.

Nykytiedon mukaan Parkinsonin taudin oireet liittyvät dopamiinin puutteeseen aivojuovion alueella. Itse dopamiini ei läpäise veri-aivoestettä.

Levodopa on dopamiinin metabolinen esiaste, joka läpäisee veri-aivoesteen ja lievittää Parkinsonin taudin oireita. Koska levodopa metaboloituu suurelta osin perifeerisissä kudoksissa, vain pieni osa levodopa-annoksesta kulkeutuu keskushermostoon, kun levodopaa käytetään ilman metabolisia entsyymiestäjiä.

Karbidopa on perifeerinen DDC:n estäjä, joka vähentää levodopan perifeeristä metaboliaa dopamiiniksi niin, että suurempi määrä levodopaa kulkeutuu aivoihin. Kun levodopan dekarboksylaatiota vähennetään antamalla samanaikaisesti DDC:n estäjää, voidaan levodopaa käyttää pienempinä annoksina ja näin voidaan vähentää haittavaikutusten kuten pahoinvoinnin ilmaantumista.

Kun dekarboksylaasia estetään DDC:n estäjällä, tulee katekolioksimetyylitransferaasista (COMT) levodopan perifeerinen päämetaboliareitti. Entakaponi on reversiibeli, spesifi ja pääasiassa perifeerisesti vaikuttava COMT-estäjä, joka on tarkoitettu yhteiskäyttöön levodopan kanssa. Entakaponi vähentää levodopan puhdistumaa verestä, mikä johtaa levodopan farmakokineettisen profiilin suurempaan AUC-arvoon. Tämän seurauksena levodopan tuottama kliininen vaste pitenee. Yksilölliset suoleen annettavat Lecigon-annokset mahdollistavat, että plasman levodopapitoisuus pysyy vakaana yksilöllisissä terapeuttisissa rajoissa.

5.2 Farmakokinetiikka

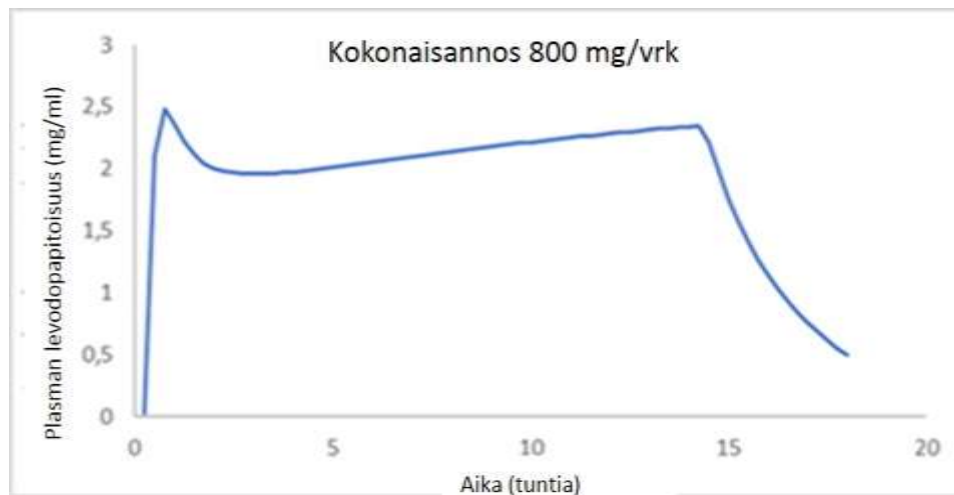
Imeytyminen

Lecigon annetaan letkulla suoraan duodenumiin tai jejunumin yläosaan. Levodopan, karbidopan ja entakaponin imeytymisessä on suuria yksilönsisäisiä ja yksilöiden välisiä vaihteluita. Sekä levodopa että entakaponi imeytyvät ja eliminoituvat nopeasti. Karbidopa imeytyy ja eliminoituu hieman levodopaa hitaammin. Yksinään ilman kahta muuta vaikuttavaa ainetta annettuna levodopan oraalinen biologinen hyötyosuus on 15–33 %. Karbidopan oraalinen biologinen hyötyosuus on 40–70 % ja entakaponin 29–46 %. Runsaasti suuria neutraaleja aminohappoja sisältävä ateria voi viivästyttää ja vähentää levodopan imeytymistä. Ruoka ei vaikuta merkittävästi entakaponin imeytymiseen.

Avoimessa, satunnaistetussa, vaihtovuoroisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena käytettiin Duodopaa, Lecigonin anto suoleen tuotti nopeasti terapeuttiset levodopapitoisuudet plasmassa. Toisiaan vastaavat levodopapitoisuudet säilyivät koko Lecigon- ja Duodopa-annostelun ajan, mutta Lecigonia annettaessa plasman levodopapitoisuuksien havaittiin päivän aikana vähitellen

suurenevan verrattuna Duodopaan. Levodopan biologinen hyötyosuus annostelun aikana ($AUC_{0-14h}/annos$) oli Lecigonilla tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin Duodopalla (suhde: 1,38; 95 % lv: 1,26–1,51). Kun annostelu lopetettiin, levodopapitoisuudet pienenevät nopeasti. Plasman yksilökohtaisten levodopapitoisuuksien vaihtelu oli vähäistä (13,8 %), kun Lecigonin annostelun aloituksesta oli kulunut 3–14 tuntia.

Kuvassa 1 on esitetty esimerkki odotettavissa olevasta plasman pitoisuus/aikaprofiilista, kun jatkuva ylläpitoannos pysyy samana. Tarvittaessa on mahdollista käyttää useita ylläpitoannoksia vuorokaudessa/24 tunnin aikana (kuvattu kohdassa 4.2, Annostus).



Kuva 1. Esimerkki levodopan pitoisuus/aikaprofiilista plasmassa, kun levodopan kokonaisvuorokausiannos on 800 mg aamuannoksen ollessa 176 mg ja jatkuvan ylläpitoannoksen 45 mg/h päivän aikana.

Jakautuminen

Sekä levodopan vakaan tilan jakautumistilavuus (0,36–1,6 l/kg) että entakaponin vakaan tilan jakautumistilavuus (0,27 l/kg) on suhteellisen pieni. Karbidopan jakautumistilavuudesta ei ole saatavana tietoja.

Levodopan sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 10–30 %). Karbidopa sitoutuu noin 36-prosenttisesti plasman proteiineihin. Entakaponi puolestaan sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (noin 98 %), pääasiassa seerumin albumiiniin. Terapeuttisilla pitoisuuksilla entakaponi ei syrjäytä muita voimakkaasti proteiineihin sitoutuvia lääkeaineita (esim. varfariinia, salisyylihappoa, fenyylibutatsonia tai diatsepaamia), eikä mikään näistä lääkeaineista myöskään syrjäytä entakaponia merkittävässä määrin terapeuttisilla tai niitä suuremmilla pitoisuuksilla.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Levodopa metaboloituu voimakkaasti useiksi metaboliiteiksi: dopadekarboksylaasin (DDC) kautta tapahtuva dekarboksylaatio ja katekolioksimetyylitransferaasin (COMT) kautta tapahtuva O-metylaatio ovat tärkeimmät metaboliareitit.

Karbidopa metaboloituu kahdeksi päämetaboliitiksi, jotka erittyvät valtaosin virtsaan glukuronideina ja konjugoitumattomina yhdisteinä. Muuttumattoman karbidopan osuus virtsaan erittyvästä kokonaismäärästä on 30 %.

Entakaponi metaboloituu melkein kokonaan, ja metaboliitit erittyvät virtsaan (10–20 %) ja sappeen/ulosteeseen (80–90 %). Entakaponi ja sen aktiivinen metaboliitti, cis-isomeeri, joka kattaa noin 5 % plasman kokonaislääkemäärästä, metaboloituvat pääosin glukuronidoitumalla.

Levodopan kokonaispuhdistuma on 0,55–1,38 l/kg/h ja entakaponin noin 0,70 l/kg/h. Levodopan puoliintumisaika on 0,6–1,3 tuntia, karbidopan 2–3 tuntia ja entakaponin 0,4–0,7 tuntia kutakin

erikseen annettaessa. Levodopan arvioitu keskimääräinen puoliintumisaika Lecigon-hoidon aikana oli 2,0 tuntia.

Ihmisen maksan mikrosomipreparaateilla suoritettujen *in vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, että entakaponi inhiboi CYP450 2C9 -isoentsyymiä ($IC_{50} \sim 4$ mikromoolia). Muihin P450-isoentsyymeihin (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A and CYP2C19) entakaponilla on vähäisesti tai ei ollenkaan inhiboivaa vaikutusta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Ilman karbidopaa ja entakaponia annetun levodopan imeytyminen on iäkkäillä suurempaa ja eliminaatio hitaampaa kuin nuorilla henkilöillä. Sen sijaan karbidopan kanssa annosteltuna levodopan imeytyminen on samanlaista nuorilla ja iäkkäillä. Silti levodopan AUC on iäkkäillä puolitoistakertainen johtuen ikääntymisen myötä alentuneesta DDC:n aktiivisuudesta ja puhdistuman hidastumisesta. Karbidopan ja entakaponin AUC:ssä ei ole merkittäviä eroja nuorempien (45–64-vuotiaiden) ja iäkkäiden (65–75-vuotiaiden) henkilöiden välillä.

Sukupuoli

Levodopan biologinen hyötyosuus on naisilla merkittävästi suurempi kuin miehillä, myös entakaponin käytön yhteydessä. Ero johtuu pääasiassa painoeroista. Karbidopan ja entakaponin biologisessa hyötyosuudessa ei ollut eroja sukupuolten välillä.

Maksan vajaatoiminta

Entakaponin metabolia hidastuu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A ja B). Tämä johtaa plasman entakaponipitoisuuksien suurenemiseen sekä imeytymisestä eliminaatiovaiheiden aikana (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4). Levodopan ja karbidopan farmakokinetiikkaa ei ole erikseen tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla, mutta on suositeltavaa, että Lecigonia annetaan varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Lecigonia ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta entakaponin farmakokinetiikkaan. Levodopan ja karbidopan farmakokinetiikkaa ei ole erikseen tutkittu munuaisten vajaatoimintapotilailla. Näin ollen annostitus tulee suorittaa varoen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, myös dialyysihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset levodopasta, karbidopasta ja entakaponista yhdessä tai erikseen tutkittuna eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Entakaponilla tehdyissä, toistuvan altistuksen aiheuttamaa yleistä toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa on havaittu anemiaa, joka todennäköisesti johtuu entakaponin rautaa kelatoivista ominaisuuksista. Entakaponilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa on havaittu sikiöiden painon alentumista ja luuston kehityksen lievää hidastumista kaniinilla systeemisen altistustason ollessa terapeuttisella alueella.

Sekä levodopa että levodopan ja karbidopan yhdistelmä on aiheuttanut viskeraalisia ja skeletaalisia epämuodostumia kaniineilla.

Hydratsiini on karbidopan hajoamistuote. Eläinkokeissa hydratsiini osoitti merkittävää systeemistä toksisuutta, erityisesti jos altistus tapahtui hengittämällä. Näissä tutkimuksissa todettiin, että hydratsiini on maksatoksinen, sillä on keskushermostotoksisuutta (vaikka tätä ei ole todettu suun kautta tapahtuvan annostelun yhteydessä) ja se on sekä genotoksinen että karsinogeeninen (ks. myös kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Karmelloosinatrium
Kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)
Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

16 viikkoa.

Säiliön avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi. Valmiste on käytettävä 24 tunnin sisällä jääkaapista poistamisen jälkeen. Annostelupumppua ja siihen asennettua säiliötä voidaan pitää lähellä vartaloa enintään 16 tunnin ajan. Yöllä tapahtuvassa hoidossa pumppua ei saa pitää vartalon lähellä, mutta sitä voidaan pitää esim. yöpöydällä. Käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä kylmässä (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.
Pidä alkuperäisulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

47 ml geeliä polypropeenissäiliössä. Leveä pää on suljettu polyisopreenikumista valmistetulla tulpalla ja suuaukko on suljettu polypropeen- tai akryylinitriilibutadieenistyreeneitulpalla.

Kotelo, jossa 7 säiliötä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säiliöt on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Älä käytä avattua säiliötä uudelleen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

LobSor Pharmaceuticals AB
Kålsängsgränd 10 D
SE-753 19 Uppsala, Ruotsi
info@lobsor.se

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37293

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Lecigon, 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml, intestinal gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 20 mg levodopa, 5 mg karbidopamonohydrat (motsvarande 4,6 mg vattenfri karbidopa) och 20 mg entakapon.

47 ml (1 cylinderampull) innehåller 940 mg levodopa, 235 mg karbidopamonohydrat och 940 mg entakapon.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Intestinal gel. pH: 4,5-5,5.

Gul eller gul-rödaktig ogenomskinlig viskös gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi, när tillgängliga orala kombinationer av läkemedel mot Parkinsons sjukdom inte gett tillfredsställande resultat

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen ska titreras för att uppnå ett optimalt kliniskt svar hos den enskilda patienten, vilket betyder en maximering av den funktionella on-tiden under dagen genom att minimera antalet och durationen av off-episoder (bradykinesi) samt minimera on-tiden med handikappande dyskinesi.

Total dos/dag av Lecigon består av tre individuellt inställda doser: bolusdos på morgonen, kontinuerlig underhållsdos och extra bolusdoser. Behandlingen är vanligtvis begränsad till patientens vakna period. Om det är medicinskt motiverat kan Lecigon administreras upp till 24 timmar/dag. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 100 ml (vilket motsvarar 2000 mg levodopa, 500 mg karbidopamonohydrat samt 2000 mg entakapon - se även avsnitt 4.4).

Under underhållsdoseringen har plasmakoncentration/tidsprofilen för levodopa ett något annorlunda utseende, med en gradvis ökande levodopakoncentration i plasma under dagen, än vad som setts hos intestinal gel med enbart levodopa/karbidopa. Ett exempel på en plasmakoncentration/tidsprofil vid användning av Lecigon återfinns under avsnitt 5.2. Om individuella behov finns, kan pumpen förprogrammeras till att ge upp till tre underhållsdoser under dagen/dygnet. Vid fall av dyskinesier under senare delen av dagen kan sänkningar om 10-20 % mitt på dagen vara relevant. Alla underhållsdoser ska titreras tills önskad klinisk effekt uppnåtts.

Funktionen med flera underhållsdoser kan också vara användbar t.ex. för patienter med ihållande dyskinesier, eller stelhet med återkommande behov av extradoser under senare delen av dagen eller för patienter med 24 timmars behandling med behov av en sänkning av underhållsdosen under natten.

Morgondos

Morgondosen administreras med hjälp av pumpen för att snabbt komma upp i terapeutisk dosnivå (inom 30 minuter). Dosen justeras i steg om 0,1 ml (2 mg). Total morgondos är vanligen 5-10 ml, vilket motsvarar 100-200 mg levodopa. Den totala morgondosen bör inte överstiga 15 ml (300 mg levodopa).

Kontinuerlig underhållsdos

Den kontinuerliga underhållsdosen administreras med hjälp av pumpen för att bibehålla terapeutisk dosnivå. Underhållsdosen justeras i steg om 2 mg/timme (0,1 ml/timme). Underhållsdosen är vanligen 0,7 - 5,0 ml/timme (15 - 100 mg levodopa/timme). Den maximala rekommenderade dygnsdosen är 100 ml (2000 mg levodopa).

Extra bolusdoser

Extradoser ges vid behov om patienten blir hypokinetisk. Extradosen är vanligen mindre än 3 ml men anpassas individuellt. En ökning av den kontinuerliga underhållsdosen ska övervägas om behovet av extradoser överstiger 5 doser per dag.

Titring vid övergång från levodopa/karbidopa till Lecigon

Lecigon innehåller entakapon som förstärker effekten av levodopa. Det kan därför vara nödvändigt att minska det totala dagliga intaget av Lecigon med i genomsnitt 20-35% jämfört med patientens tidigare dos av levodopa och karbidopa utan katekol-O-metyltransferas (COMT)-hämmare. Eftersom effekten av entakapon på levodopa är dosberoende, förväntas en större dosminskning hos patienter som tar hög dos.

Den initiala dosinställningen baseras på patientens dagliga levodopaintag; Morgondosens storlek bör vara enligt tidigare morgonintag av levodopa, för att så snabbt som möjligt nå terapeutisk plasmakoncentration, plus volymen som behövs för att fylla sonden. Den kontinuerliga underhållsdosen baseras på patientens dagliga levodopaintag (morgondosen exkluderad) och reduceras initialt till 65 % av det tidigare dagliga levodopaintaget. Doserna titreras därefter stegvis, baserat på kliniska symptom, tills önskad effekt uppnåtts.

Exempel på initial dosinställning inför titring:

Tidigare total daglig dos av levodopa: 1360 mg

Tidigare morgondos av levodopa: 100 mg

Tidigare dagligt intag av levodopa (morgondosen undantagen): 1260 mg/dag

Morgondos: 100 mg

Motsvarar en volym på: $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Total morgondos: $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$ (volym för att fylla sonden) = 8 ml

Kontinuerlig underhållsdos: 1260 mg/dag

Kontinuerlig dos minskad till 65 %: $1260 \text{ mg/dag} \times 0,65 = 819 \text{ mg/dag}$

Intag per timme (beräknat på 16 timmars administrering per dag): $819 \text{ mg} / 16 \text{ timmar} = 51 \text{ mg/timme}$

Motsvarande en flödes hastighet per timme på: $51 \text{ mg/timme} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5\text{-}2,6 \text{ ml/timme}$

Titring vid övergång från levodopa/benserazid till Lecigon

Entakapon ökar biotillgängligheten av levodopa från standardberedningar av levodopa/benserazid något mer (5-10 %) än från standardberedningar av levodopa/karbidopa. Övergången från levodopa/benserazid till Lecigon har inte studerats.

Titring vid övergång från oral levodopa/karbidopa/entakapon till Lecigon

Den initiala dosinställningen baseras på patientens dagliga levodopaintag; Morgondosens initiala storlek bör vara enligt tidigare morgonintag av levodopa plus volymen som behövs för att fylla sonden. Den kontinuerliga underhållsdosen konverteras 1:1 och baseras på patientens dagliga levodopaintag (morgondosen exkluderad). Doserna titreras därefter stegvis, baserat på kliniska symtom, tills önskad effekt uppnåtts.

Övergång från kombinationsbehandling med levodopa/DDC-hämmare/tolkapon till Lecigon har inte studerats.

Övergång från behandling med dopaminagonister till Lecigon

När övergång från behandling med dopaminagonister till monoterapi med Lecigon görs, ska risken för abstinensbesvär kopplade till dopaminagonisten beaktas och snabb nedtrappning av dopaminagonisten bör undvikas.

Övervakning av behandlingen

Efter den initiala titringen finjusteras morgondosen och underhållsdosen under några veckors tid. Lecigon ges initialt som monoterapi. Vid behov kan andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom tas samtidigt (för samtidig behandling mot Parkinsons sjukdom se även avsnitt 4.3 och 4.5). Om behandling med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom avslutas eller förändras kan doserna av Lecigon behöva anpassas.

Plötsligt försämrade effekt av behandlingen med återkommande motoriska fluktuationer bör leda till misstanke om att duodenal-/jejunalsonden har dislokiserats till magsäcken. Läget på sonden bör då kontrolleras med röntgen och om läget är felaktigt ska änden på sonden föras tillbaka till duodenum/övre jejunum.

Behandling i samband med demens

I fall med misstänkt eller diagnostiserad demens med sänkt förvirringströskel skall pumpen endast hanteras av vårdpersonal eller anhörig.

Missbruk av läkemedlet

Vid misstanke om missbruk av läkemedlet finns en låsfunktion i den pump som används tillsammans med Lecigon (Crono LECIG). Funktionen förhindrar att patienten själv kan ändra pumpens inställningar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Lecigon hos den pediatrika populationen för indikationen Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesi.

Äldre

Det finns stor erfarenhet av användning av levodopa/karbidopa/entakapon hos äldre patienter. Doseringen för alla patienter inklusive äldre anpassas genom individuell titring.

Nedsatt leverfunktion

Doseringen av Lecigon anpassas individuellt genom titring till den dos som ger optimal effekt (vilket motsvarar individuellt optimerad plasmaexponering för levodopa, karbidopa ochentakapon). Därmed tas eventuella effekter av nedsatt leverfunktion på exponeringen för levodopa, karbidopa ochentakapon med i beräkningen vid dostitreringen. Det finns inga farmakokinetiska studier av karbidopa och levodopa hos patienter med nedsatt leverfunktion. Elimineringen aventakapon är reducerad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas därför att dostitreringen görs med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det kan vara nödvändigt att minska dosen (se avsnitt 5.2). Lecigon ska inte användas i patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion

Doseringen av Lecigon anpassas individuellt genom titrering till den dos som ger optimal effekt (vilket motsvarar individuellt optimerad plasmaexponering för levodopa, karbidopa och entakapon). Därmed tas eventuella effekter av nedsatt njurfunktion på exponeringen för levodopa, karbidopa och entakapon med i beräkningen vid dositeringen. Nedsatt njurfunktion påverkar inte entakapons farmakokinetik. Det finns inga specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det rekommenderas därför att dositeringen görs med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion inklusive dem som får dialysbehandling (se avsnitt 5.2).

Avbrytande av behandlingen

Behandling med Lecigon kan när som helst avbrytas genom att sonden tas bort och såret får läka. Patienter ska observeras noga om snabb minskning av dosen krävs eller om det blir nödvändigt att avbryta behandlingen med Lecigon, speciellt om patienten får antipsykotiska läkemedel, se avsnitt 4.4. Om behandlingen avbryts ska patienten få en alternativ behandling.

Administreringsätt

Lecigon är en gel för kontinuerlig intestinal tillförsel (tillförsel till duodenum eller övre jejunum). Vid administrering av Lecigon ska endast pumpen Crono LECIG (CE 0476) användas. **En handbok med instruktioner för användning av den bärbara pumpen levereras tillsammans med pumpen.**

En tillfällig nasoduodenal/nasojejunal sond kan användas för att säkerställa att patienten svarar positivt på behandlingsmetoden innan behandling med permanent perkutan endoskopisk gastrostomi med jejunal sond (PEG-J) startas. Vid tillfällen där läkaren bedömer att denna utvärdering inte är nödvändig, kan den nasojejunala testperioden frångås och behandling kan direkt initieras med PEG-J.

För långvarig behandling skall gelen administreras med hjälp av en portabel pump direkt till duodenum eller övre jejunum med en permanent sond via perkutan endoskopisk gastrostomi med en yttre transabdominal sond och en inre intestinal sond. Alternativt kan en radiologisk gastrojejunostomi utföras om perkutan endoskopisk gastrostomi inte är lämplig av någon anledning. Operation och dosanpassning skall utföras i samarbete med neurologiklinik.

Byte av cylinderampull

När en ny cylinderampull ska tas i bruk ska den anslutas till den portabla pumpen och detta system kopplas sedan till administreringssonden enligt anvisningarna.

Cylinderampullen är endast för engångsbruk och ska inte användas i mer än 24 timmar. Doseringspump med monterad cylinderampull kan bäras nära kroppen i upp till 16 timmar. Vid behandling nattetid ska pumpen inte bäras intill kroppen utan kan t.ex. förvaras på nattduksbordet. En påbörjad cylinderampull kan användas vidare påföljande dag, upp till 24 timmar efter att den först öppnades. Cylinderampullen avlägsnas från pumpen efter 24 timmars användning, alternativt när cylinderampullen är färdig använd, beroende på vad som inträffar först.

Gelen kan bli svagt gul/rödaktig i slutet av hållbarhetstiden. Detta påverkar inte koncentrationen av läkemedlet eller effekten av behandlingen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Trångvinkelglaukom.
- Svår hjärtinsufficiens.
- Allvarlig hjärtarytmi.
- Akut stroke.
- Svår leverfunktionsnedsättning.

- Administrering av ickeselektiva MAO-hämmare eller selektiva MAO-hämmare typ A är kontraindicerad vid användning av Lecigon. Behandlingen med dessa hämmare måste avslutas minst två veckor innan behandling med Lecigon startas. Lecigon kan administreras samtidigt med rekommenderad dos av en selektiv MAO-hämmare typ B (t.ex. selegilinhydroklorid) (se avsnitt 4.5).
- Tillstånd där adrenergika är kontraindicerade t.ex. feokromocytom, hypertyreos och Cushings syndrom.
- Tidigare malignt neuroleptikasyndrom (MNS) och/eller icke-traumatisk rabdomyolys.
- Misstänkta odiagnostiserade hudlesionser eller tidigare melanom (levodopa kan aktivera malignt melanom).

4.4 Varningar och försiktighet

Lecigon rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.

Lecigon ska administreras med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom, endokrin sjukdom, tidigare magsår eller tidigare kramper.

Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikulära arytmier ska hjärtfunktionen kontrolleras särskilt noga under den initiala dosjusteringen.

Alla patienter som behandlas med Lecigon bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykiska förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annan allvarlig mental förändring. Patienter med tidigare eller aktuell psykos bör behandlas med försiktighet.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D2-receptorantagonister, bör ske med försiktighet, och patienter bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsonseffekt eller förvärrade parkinsonsymtom, se avsnitt 4.5.

Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas med Lecigon, under förutsättning att försiktighet iakttas, att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noga med hänsyn till förändringar i det intraokulära trycket.

Lecigon kan framkalla ortostatisk hypotension. Lecigon ska därför ges med försiktighet till patienter som använder andra läkemedel som kan ge ortostatisk hypotension, se avsnitt 4.5.

De aktiva substanserna i Lecigon har satts i samband med somnolens och plötsliga sömnnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom. Försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Ett symptomkomplex som liknar malignt neuroleptikasyndrom (MNS) och som inkluderar muskelstelhet, förhöjd kroppstemperatur, psykiska förändringar (t.ex. agitation, förvirring, koma) och förhöjt serumkreatininfosfokinase har rapporterats när behandling med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom avbröts abrupt. Rabdomyolys sekundärt till MNS eller svåra dyskinesier har observerats i sällsynta fall hos patienter med Parkinsons sjukdom. Sedan entakapon introducerades på marknaden har enstaka fall av MNS rapporterats, särskilt efter abrupt dosminskning eller avslutande av behandling med entakapon och andra samtidiga dopaminerga läkemedel. Patienter ska följas noga när dosen av Lecigon minskas eller behandlingen avbryts abrupt, särskilt hos patienter som också använder antipsykotiska läkemedel/neuroleptika.

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och deras vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Lecigon. Om sådana symtom utvecklas rekommenderas att behandlingen omprövas.

Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en högre risk att utveckla melanom än befolkningen i allmänhet. Det är oklart huruvida den observerade ökade risken berodde på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer såsom läkemedel som används för att behandla Parkinsons sjukdom. Därför rekommenderas patienter och vårdgivare att regelbundet kontrollera för melanom när Lecigon används. Helst ska regelbundna hudundersökningar utföras av kvalificerad personal (t.ex. av dermatolog).

Vid behov av generell anestesi kan behandling med Lecigon fortsätta så länge patienten får inta vätska och läkemedel oralt. Om behandlingen måste avbrytas tillfälligt kan behandlingen med samma dos Lecigon som tidigare återupptas så snart oralt intag av vätska tillåts.

Dosen av Lecigon kan behöva justeras nedåt för att undvika levodopainducerade dyskinesier.

Regelbunden utvärdering av lever- och njurfunktion, blodbild och kardiovaskulära funktioner rekommenderas vid längre tids behandling med Lecigon.

Lecigon innehåller hydrazin, en nedbrytningsprodukt av karbidopa som kan vara genotoxisk och möjligen karcinogen. Den förväntade genomsnittliga dagliga dosen av Lecigon är 46 ml (motsvarande 1,6 mg hydrazin/dag) och den maximala rekommenderade dagliga dosen av Lecigon är 100 ml (motsvarande maximalt 3,5 mg hydrazin/dag). Den kliniska betydelsen av denna exponering för hydrazin är inte känd.

Tidigare kirurgiska ingrepp i övre delen av buken kan leda till svårigheter att utföra gastrostomi eller jejunostomi.

Rapporterade komplikationer för levodopa/karbidopa intestinal gel i kliniska studier och efter introduktion på marknaden inkluderar besoarbildning, ileus, sår kring stomat, intestinal blödning, intestinal ischemi, tarmobstruktion, intestinal perforering, invagination, pankreatit, peritonit, pneumoperitoneum och postoperativa infektioner. En besoar är kvarvarande, kompakt och osmältbar mat (såsom fibrer från grönsaker och frukt som inte kan brytas ned) i magtarmkanalen. En besoar vid änden av den jejunala sonden kan vara en startpunkt för tarmobstruktion eller invagination. De flesta besoarer påträffas i magsäcken, men kan förekomma var som helst i magtarmkanalen. Magsmärter kan vara ett symptom på ovan nämnda komplikationer. Vissa av dessa händelser kan resultera i allvarliga följder, såsom operation eller dödsfall. Patienter ska uppmanas att informera sin läkare om de upplever symptom som kan bero på ovan nämnda komplikationer.

Minskad förmåga att hantera systemet (pump, sonder) kan leda till komplikationer. I sådana fall ska en vårdgivare (t.ex. sjuksköterska, sjukvårdsbiträde eller anhörig) assistera patienten.

En plötslig eller gradvis försämring av bradykinesi kan tyda på ett stopp i sondsystemet av något skäl och måste utredas.

Viktninskning har satts i samband med de aktiva substanser som ingår i Lecigon och vårdgivare ska därför vara observanta på viktninskning. Uppföljning av vikten rekommenderas för att undvika eventuell kraftig viktninskning. Detta gäller särskilt patienter med diarré. Långvarig eller ihållande diarré som uppträder under användning av entakapon kan vara ett tecken på kolit. Vid långvarig eller ihållande diarré ska behandling med läkemedlet avbrytas och annan lämplig medicinsk behandling och utredning övervägas.

När det bedöms som nödvändigt ska ersättning av Lecigon med antingen levodopa och en DDC-hämmare utan entakapon eller annan dopaminerg behandling ske långsamt. En höjning av levodopadosen kan bli nödvändig.

För patienter som drabbas av progressiv anorexi, asteni och viktninskning inom en relativt kort tidsperiod ska en allmän medicinsk utvärdering inklusive undersökning av leverfunktionen övervägas.

Levodopa/karbidopa kan förorsaka falskt positiva resultat när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen och detta resultat ändras inte när man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glukosuri.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med levodopa/karbidopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt 4.8).

Vid misstanke om missbruk av läkemedlet finns en låsfunktion i den pump som används tillsammans med Lecigon (Crono LECIG).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Lecigon. Nedanstående interaktioner är kända från kombinationer av levodopa/karbidopa och entakapon/levodopa/karbidopa.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av Lecigon och följande läkemedel:

Blodtryckssänkande läkemedel

Symtomatisk postural hypotension har inträffat när patienter som redan behandlades med blodtryckssänkande läkemedel fick tillägg av kombinationer av levodopa och en dekarboxylashämmare. Dosjustering av det blodtryckssänkande läkemedlet kan behöva göras.

Antidepressiva läkemedel

Administrering av ickeselektiva MAO-hämmare eller selektiva MAO-hämmare typ A är kontraindicerad vid användning av Lecigon. Behandlingen med dessa hämmare måste avslutas minst två veckor innan behandling med Lecigon startas (se avsnitt 4.3).

Biverkningar såsom hypertoni och dyskinesi har i sällsynta fall rapporterats vid samtidig användning av tricykliska antidepressiva läkemedel och levodopa/karbidopa-preparat.

Ett betydande antal patienter med Parkinsons sjukdom har behandlats med kombinationen levodopa, karbidopa, entakapon och tricykliska antidepressiva läkemedel och inga farmakodynamiska interaktioner har observerats. Försiktighet ska dock iaktas när antidepressiva läkemedel används samtidigt med Lecigon.

Antikolinergiska läkemedel

Antikolinergiska läkemedel kan verka synergistiskt med levodopa för att minska tremor. Kombinerad användning kan dock förvärra onormala ofrivilliga rörelser. Antikolinergiska läkemedel kan minska effekten av levodopa genom att fördröja absorptionen. En justering av dosen av Lecigon kan behövas.

Andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom

Lecigon kan tas samtidigt med rekommenderad dos av en MAO-hämmare som är selektiv för MAO typ B, t.ex. selegilinhydroklorid. Samtidig användning av selegilin och levodopa/karbidopa har satts i samband med allvarlig ortostatisk hypotension. Dosen av Lecigon kan därför behöva minskas vid tillägg av selektiv MAO-hämmare typ B.

Amantadin och dopaminagonister såsom piribedil har synergistisk effekt med levodopa och kan öka biverkningar relaterade till levodopa. Dosen av Lecigon kan behöva justeras.

Andra läkemedel

Dopaminreceptorantagonister (vissa antipsykotiska läkemedel, t.ex. fentiaziner, butyrofenoner och risperidon, samt antiemetiska läkemedel, t.ex. metoklopramid), bensodiazepiner, isoniazid, fenytoin och papaverin kan minska den terapeutiska effekten av levodopa. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med Lecigon ska följas noga avseende minskat terapeutiskt svar.

Sympatomimetiska läkemedel kan öka kardiovaskulära biverkningar relaterade till levodopa.

Levodopa bildar kelat med järn i magtarmkanalen, vilket leder till minskad absorption av levodopa. Därför bör Lecigon och orala järnpreparat tas med minst 2-3 timmars mellanrum. T.ex. kan järnpreparat tas före sängdags om patienten inte använder pumpen under natten.

På grund av entakapons affinitet till cytokrom P450 2C9 in vitro (se avsnitt 5.2), kan Lecigon eventuellt påverka läkemedel vars metabolism är beroende av detta isoenzym, såsom S-warfarin. I en interaktionsstudie med friska frivilliga förändrade dock entakapon inte plasmanivåerna av S-warfarin, medan area under kurvan (AUC) för R-warfarin ökade i genomsnitt med 18 % (90%-igt konfidensintervall: 11-26 %). INR-värdena ökade i genomsnitt med 13 % (90%-igt konfidensintervall: 6-19 %). Kontroll av INR rekommenderas därför då behandling med Lecigon inleds hos patienter som får warfarin.

Effekten på biotillgängligheten av levodopa vid administrering av antacida och Lecigon har inte studerats.

Födointeraktioner

Då levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan absorptionen av levodopa störas hos patienter som intar en diet med högt proteininnehåll.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från behandling av gravida kvinnor med levodopa/karbidopa/entakapon. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter av de enskilda substanserna (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Lecigon rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel såvida inte fördelarna för modern uppväger eventuella risker för fostret.

Amning

Levodopa och möjligtvis levodopametaboliter utsöndras i bröstmjölk. Det har visats att laktationen hämmas vid behandling med levodopa.

Det är okänt om karbidopa och entakapon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har visat att karbidopa och entakapon utsöndras i mjölk, men det är inte känt om de utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av levodopa/karbidopa/entakapon eller deras metaboliter på nyfödda/spädbarn. Amning bör undvikas vid behandling med Lecigon.

Fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten har observerats i prekliniska studier med karbidopa, levodopa eller entakapon som enskilda substanser. Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med kombinationen levodopa, karbidopa och entakapon.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lecigon kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Levodopa, karbidopa och entakapon kan orsaka ortostatisk hypotension och yrsel. Försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter som behandlas med Lecigon och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras att avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. hantering av maskiner) tills dess att attackerna eller somnolensen har upphört, se även avsnitt 4.4 och 4.8.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den förväntade säkerhetsprofilen för Lecigon baseras på tillgängliga data från kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden av levodopa/karbidopa intestinal gel och oral levodopa/karbidopa/entakapon.

Läkemedelsrelaterade biverkningar som förekommer frekvent med levodopa/karbidopa intestinal gel och därför kan uppstå med Lecigon inkluderar illamående och dyskinesi. Sond- och procedurrelaterade biverkningar som förekommer frekvent med levodopa/karbidopa intestinal gel och därför kan uppstå med Lecigon inkluderar magsmärtor, komplikationer vid införande av sonden, överdriven granulationsvävnad, erytem vid incisionsstället, postoperativ sårinfektion, stomaläckage, processrelaterad smärta och reaktion vid incisionsstället. De flesta av dessa biverkningar rapporterades tidigt i studierna, och uppträdde under de första 28 dagarna som en följd av perkutan endoskopisk gastrostomi.

De vanligaste rapporterade biverkningarna med oral levodopa/karbidopa/entakapon är dyskinesier som drabbar cirka 19 % av patienterna; gastrointestinala symtom inklusive illamående och diarré förekom hos ca 15 % respektive 12 % av patienterna, smärta i muskler och bindväv förekommer hos cirka 12 % av patienter, och ofarlig rödbrun missfärgning av urinen (kromaturi) förekommer hos cirka 10 % av patienterna. Allvarliga händelser för gastrointestinal blödning (mindre vanliga) och angioödem (sällsynt) har identifierats från kliniska prövningar med oral levodopa/karbidopa/entakapon eller entakapon i kombination med levodopa/DDC-hämmare.

Allvarlig hepatit med huvudsakligen kolestatiska drag, rabdomyolys och neuroleptiskt malignt syndrom kan förekomma med oral levodopa/karbidopa/entakapon trots att inget fall har identifierats från kliniska prövningar.

En farmakokinetisk studie har utförts med Lecigon som inkluderade 11 patienter med avancerad Parkinsons sjukdom. Biverkningar som bedömdes ha samband med Lecigon var huvudvärk, illamående och yrsel. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i denna 2-dagarsstudie. Inga biverkningar bedömdes ha samband med pumpen under administrering av Lecigon.

Tabell över biverkningar

Biverkningar relaterade till läkemedlet, procedur-och sondrelaterade biverkningar som observerats i kliniska studier och under användning efter introduktion på marknaden av levodopa/karbidopa intestinal gel och oral levodopa/karbidopa/entakapon sammanfattas i tabell 1 nedan, efter organsystemklass och frekvens.

För oral levodopa/karbidopa/entakapon har de biverkningar som anges i tabell 1 sammanställts från dubbelblinda kliniska studier och data insamlad efter att entakapon introducerades på marknaden för kombinationsbehandling med levodopa/DDC-hämmare.

Tabell 1. Biverkningar från kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden av levodopa/karbidopa intestinal gel och/eller oral levodopa/karbidopa/entakapon.

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>Biverkningar relaterade till läkemedlet</u>					
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, Trombocytopeni		Agranulocytos
Immunologiska sjukdomar					Anafylaktisk reaktion

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition	Viktminskning	Förhöjd aminosyranivå (förhöjd metylmalonsyra), Förhöjt homocystein i blod, Minskad aptit, Viktökning, Vitamin B6-brist, Vitamin B12-brist			
Psykiska störningar	Oro, Ångest, Depression, Sömlöshet	Mardrömmar, Agitation, Förvirrings-tillstånd, Hallucinationer, Störd impuls-kontroll, Psykos-sjukdomar, Sömnattacker, Sömnstörningar	Fullbordat självmord, Desorientering, Eufori, Rädsla, Ökad libido (se avsnitt 4.4), Självmords-försök/ Självmords-beteende	Onormala tankar	Dopaminergt dysreglerings-syndrom ^a
Centrala och perifera nervsystemet	Dyskinesi, Parkinsons sjukdom/ Förvärrad parkinsonism (t.ex. bradykinesi)	Yrsel, Dystoni, Huvudvärk, Hyperestesi, On-off-episoder, Parestesi, Polyneuropati, Somnolens, Synkope, Tremor, Hyperkinesi	Ataxi, Konvulsioner		Malignt neuroleptika-syndrom, försämring av minnet, demens
Ögon		Dimsyn	Trångvinkelglaukom, Blefarospasm, Dubbelseende, Optisk ischemisk neuropati		
Hjärtat		Oregelbunden hjartrytm, Ischemisk hjärtsjukdom annan än hjärtinfarkt (t.ex. angina pectoris)	Palpitationer, Hjärtinfarkt		
Blodkär	Ortostatisk hypotoni	Hypertoni, Hypotoni	Flebit		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, Orofaryngeal smärta, Aspirationspneumoni	Dysfoni	Onormalt andningsmönster	
Magtarmkanalen	Illamående, Förstoppning, Diarré	Utspänd buk, Buksmärta, Obehag i buken, Muntorrhet, Dysgeusi, Dyspepsi, Dysfagi, Flatulens, Kräkningar	Kolit, Gastrointestinal blödning, Hypersalivation	Bruxism, Glossodyn, Hicka, Missfärgning av saliv	
Lever och gallvägar			Onormalt leverfunktions-test		Hepatit med huvudsakligen kolestatiska inslag
Hud och subkutan vävnad		Kontaktdermatit, Hyperhidros, Pruritus, Hudutslag	Alopeci, Erytem, Urtikaria, Missfärgning av hud, hår, naglar och svett	Malignt melanom (se avsnitt 4.3), Angioödem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i muskler och bindväv samt muskuloskeletal smärta	Artralgi, Muskelspasmer, Nacksmärta			Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	Kromaturi	Urininkontinens, Urinretention, Urinvägsinfektion			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, Bröstsmärta, Trötthet, Gångstörning, Smärta, Perifert ödem	Sjukdomskänsla		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall				
<u>Procedur- och sondrelaterade biverkningar</u>					

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Post-operativa sår-infektioner	Celluliter vid incisionsstället, Infektion till följd av behandlings-proceduren	Postoperativ abscess		
Magtarmkanalen	Magsmärta	Magbesvär, Smärta i övre buken, Peritonit, Pneumoperitonium	Besoar, Ischemisk kolit, Gastrointestinal ischemi, Gastrointestinal obstruktion, Pankreatit, Blödning i tunntarmen, Sår i tunntarmen, Perforering av tjocktarmen, Tarminvagination		Gastrisk perforering, Gastrointestinal perforering, Ischemi i tunntarmen, Perforering av tunntarmen
Hud och subkutan vävnad	Överflödigt granulationsvävnad				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Komplikationer vid insättande av sond ^b	Dislokation av sond, Tilltäppning av sond			
Skador och förgiftningar och procedurrelaterade biverkningar	Erytem vid incisionsstället, Stomaläckage, Smärta relaterad till behandlingsproceduren, Reaktion vid området där sonden satts in	Gastrointestinal komplikation av stoma, Smärta vid incisionsstället, Postoperativ ileus, Komplikation till följd av behandlingsproceduren, Obehag till följd av behandlingsproceduren, Blödning till följd av behandlingsproceduren			

^a Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med levodopa/karbidopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än det som krävs för att kontrollera motoriska symtom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt 4.4).

^b Komplikationer vid sondinförande var vanligtvis rapporterad som en biverkan för både den nasojejunala sonden och PEG-J. Denna biverkan var rapporterad tillsammans med en eller flera av följande biverkningar för nasojejunal sond: orofaryngeal smärta, bukspänning, magsmärta, magbesvär, smärta, halsirritation, gastrointestinala skador, esofagal blödning, oro, dysfagi och kräkningar. För

PEG-J var denna biverkan rapporterad tillsammans med en eller flera av följande biverkningar: magsmärta, magbesvär, bukspänning, flatulens eller pneumoperitoneum. Andra biverkningar som rapporterades samtidigt med komplikationer vid sondinförande var obehagskänsla i magen, doudenalulcus, hemorragi, erosiv duodenit, erosiv gastrit, gastrointestinal hemorragi, peritonit, pneumoperitoneum, tunntarmssår.

Dislokation av sonden till buken eller en tilltäppning av sonden leder till att motoriska fluktuationer återkommer.

Följande ytterligare biverkningar har observerats med oralt levodopa/karbidopa och klassificerats som sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): hemolytisk anemi, trismus, Horners syndrom, mydriasis, okulogyriska kriser och Henoch-Schönleins purpura. Följande ytterligare biverkning rapporterades som mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$): agranulocytos.

Laboratorievärden

Följande onormala laboratorievärden har rapporterats vid behandling med levodopa/karbidopa: förhöjda värden av ureanitrogen, alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin, blodsocker, kreatinin, urinsyra, positivt Coombs test samt sänkta värden av hemoglobin och hematokrit. Leukocyter, bakterier och blod i urinen har rapporterats.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Introduktion av entakapon till en befintlig behandling med levodopa/DDC-hämmare kan orsaka en initial ökning av dopaminerg aktivitet (t.ex. dyskinesi, illamående och kräkningar). Minskning av levodopadosen minskar svårighetsgrad och frekvens av dessa dopaminerga reaktioner.

Störd impuls kontroll

Spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Lecigon (se avsnitt 4.4).

Somnolens och plötsliga sömnattacker

Entakapon tillsammans med levodopa har satts i samband med somnolens och plötsliga sömnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom och försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning och användning av maskiner (se avsnitt 4.4 och 4.7).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

De tydligaste kliniska symtomen av överdos med levodopa/karbidopa är dystoni och dyskinesi. Blefarospasm kan vara ett tidigt tecken på överdosering. Pyridoxin motverkar inte effekterna av Lecigon. EKG övervakning bör ske och patienten bör följas noggrant för eventuell utveckling av arytm. Behandling med antiarytmiläkemedel bör ges vid behov. Möjligheten att patienten har tagit andra läkemedel förutom Lecigon bör beaktas. Värdet av dialysbehandling vid överdosering är inte känt.

Data inkluderar enstaka fall av överdosering, där den högsta rapporterade dagsdosen av oralt levodopa och entakapon har varit minst 10 000 mg respektive 40 000 mg. Akuta symtom och tecken i dessa fall

inkluderade agitation, förvirring, koma, bradykardi, ventrikulär takykardi, Cheyne-Stokes andning, missfärgning av hud, tunga och konjunktiva samt missfärgad urin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopa och dopaderivat, ATC-kod: N04BA03

Verkningsmekanism

Lecigon är en kombination av levodopa, karbidopamonohydrat och entakapon (förhållande 4:1:4) i en gel för kontinuerlig intestinal tillförsel vid Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesier.

Enligt nuvarande kunskap är symtomen vid Parkinsons sjukdom relaterade till brist på dopamin i corpus striatum. Dopamin passerar inte blod-hjärnbarriären.

Levodopa, prekursor till dopamin, passerar blod-hjärnbarriären och lindrar symtomen på sjukdomen. Eftersom levodopa metaboliseras i stor utsträckning perifert i vävnader, når bara en liten del av en given dos det centrala nervsystemet när levodopa ges utan metaboliska enzymhämmare.

Karbidopa är en perifer DDC-hämmare, som reducerar den perifera metabolismen av levodopa till dopamin och således blir mer levodopa tillgänglig för hjärnan. När dekarboxyleringen av levodopa minskas vid samtidig administrering av en DDC-hämmare, kan en lägre dos av levodopa användas och förekomsten av biverkningar såsom illamående minskas.

Vid hämning av dekarboxylas med en DDC-hämmare blir COMT den huvudsakliga perifera metaboliseringsvägen. Entakapon är en reversibel, specifik och huvudsakligen perifert verkande COMT-hämmare utformad för samtidig administrering med levodopa. Entakapon minskar clearance av levodopa från blodet vilket resulterar i en ökad AUC i den farmakokinetiska profilen för levodopa. Följaktligen förlängs den kliniska responsen av levodopa. Intestinal infusion av individuellt utprovade doser av Lecigon bibehåller plasmakoncentrationen av levodopa på en jämn nivå inom ett individuellt terapeutiskt fönster.

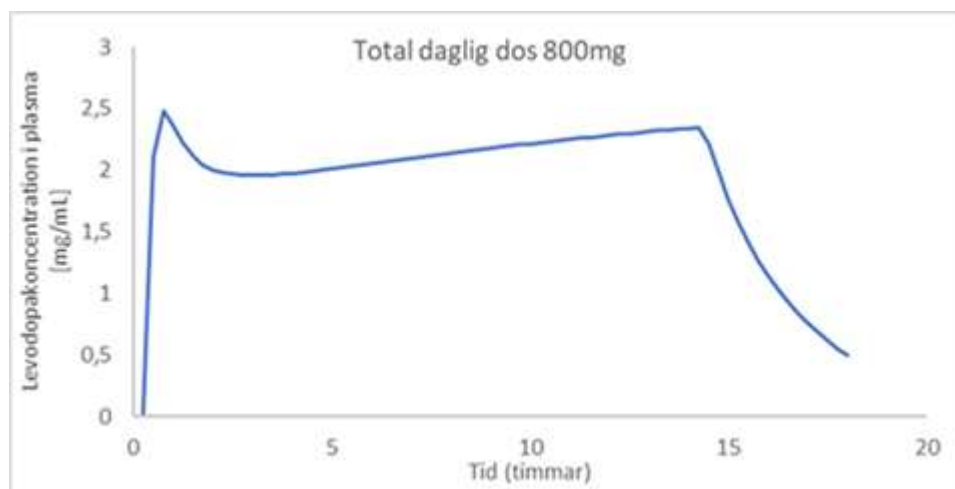
5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lecigon administreras via en sond insatt direkt i duodenum eller övre jejunum. Det finns stora inter- och intraindividuell variationer i absorption av levodopa, karbidopa och entakapon. Både levodopa och entakapon absorberas och elimineras snabbt. Karbidopa absorberas och elimineras något långsammare än levodopa. När de ges separat utan de två andra aktiva substanserna, är den orala biotillgängligheten 15-33 % för levodopa, 40-70 % för karbidopa och 29-46 % för entakapon. Måltider rika på stora neutrala aminosyror kan fördröja och minska absorptionen av levodopa. Mat påverkar inte signifikant absorptionen av entakapon.

I en öppen, randomiserad klinisk studie med cross-over-design, inkluderande Duodopa som jämförelseprodukt, ledde intestinal administrering av Lecigon snabbt till terapeutiska plasmanivåer av levodopa. Jämförbara levodopa nivåer bibehölls under infusionsförloppet för både Lecigon och Duodopa men för Lecigon observerades en gradvis ökande levodopakoncentration i plasma under dagen relativt Duodopa. Lecigon hade en statistiskt signifikant högre biotillgänglighet av levodopa jämfört med Duodopa beräknad under infusionen, AUC_{0-14h} / dos (kvot: 1,38; 95 % konfidensintervall [CI]: 1,26-1,51). Efter att infusionen avslutats sjönk nivåerna av levodopa snabbt. Variabiliteten i plasmakoncentrationer av levodopa hos individen var liten (13,8 %) i tidsintervallet 3 till 14 timmar efter start av infusion av Lecigon.

Exempel på en förväntad plasmakoncentration/tidsprofil med en konstant underhållsdos visas i figur 1. Vid behov finns möjlighet att använda flera underhållsdoser under dagen/dygnet (beskrivs i avsnitt 4.2 Dosering).



Figur 1: Exempel på levodopa plasmakoncentration/tidsprofil för en total daglig dos av 800mg levodopa med morgondos (176mg) och kontinuerlig underhållsdos (45mg/h) över dagen.

Distribution

Distributionsvolymen för både levodopa (0,36-1,6 l/kg) och entakapon (0,27 l/kg) vid steady-state är relativt liten, medan uppgifter saknas för karbidopa.

Levodopa är bundet till plasmaproteiner i liten utsträckning (cirka 10-30 %) och karbidopa är bundet till cirka 36 %, medan entakapon är bundet i stor utsträckning (cirka 98 %) - huvudsakligen till serumalbumin. Vid terapeutiska koncentrationer tränger inte entakapon bort andra högggradigt proteinbundna aktiva substanser (t.ex. warfarin, salicylsyra, fenylobutazon eller diazepam), inte heller trängs det i någon betydande grad bort av något av dessa läkemedel vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

Metabolism och eliminering

Levodopa metaboliseras i hög grad till olika metaboliter: dekarboxylering med dopadekarboxylas (DDC) och O-metylering med COMT är de viktigaste metaboliseringsvägarna.

Karbidopa metaboliseras till två huvudmetaboliter som utsöndras i urinen som glukuronider och okonjugerade föreningar. Oförändrad karbidopa utgör 30 % av den totala utsöndringen via urinen.

Entakapon metaboliseras nästan fullständigt och metaboliterna utsöndras via urin (10-20 %) och galla/faeces (80-90 %). Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är glukuronidering av entakapon och dess aktiva metabolit, cis-isomeren. Cis-isomeren utgör cirka 5 % av den totala mängden i plasma.

Total clearance är inom intervallet 0,55-1,38 l/kg/timme för levodopa och cirka 0,70 l/kg/timme för entakapon. Halveringstiden är 0,6-1,3 timmar för levodopa, 2-3 timmar för karbidopa och 0,4-0,7 timmar för entakapon när de ges separat. Den genomsnittliga uppskattade halveringstiden för levodopa under behandling med Lecigon var 2,0 timmar.

Data från in vitro-studier med humana levermikrosomberedningar tyder på att entakapon hämmar cytokrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon uppvisade liten eller ingen hämning av andra typer av P450-isoenzym (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19).

Särskilda patientgrupper

Äldre

När levodopa administreras utan karbidopa och entakapon är absorptionen av levodopa högre och elimineringen långsammare hos äldre än hos yngre personer. Efter administrering av levodopa i kombination med karbidopa är dock absorptionen av levodopa likartad mellan äldre och yngre personer, men AUC är fortfarande 1,5 gånger högre hos äldre på grund av åldersrelaterad minskning av DDC-aktivitet och clearance. Det finns inga signifikanta skillnader i AUC för karbidopa eller entakapon mellan yngre (45-64 år) och äldre (65-75 år) personer.

Kön

Biotillgängligheten av levodopa är signifikant högre hos kvinnor än hos män, även i närvaro av entakapon. Denna skillnad beror huvudsakligen på skillnaden i kroppsvikt. Det finns ingen skillnad mellan kön med avseende på biotillgängligheten av karbidopa eller entakapon.

Nedsatt leverfunktion

Elimineringen av entakapon är nedsatt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) vilket leder till en ökad plasmakoncentration av entakapon i både absorptions- och elimineringsfaserna (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4). Det finns inga specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas dock att Lecigon administreras med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Lecigon ska inte användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt 4.3.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar inte farmakokinetiken för entakapon. Det finns inga specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det rekommenderas därför att dositeringen görs med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion inklusive dem som får dialysbehandling (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av levodopa, karbidopa och entakapon, undersökta ensamma eller i kombination, avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I studier av allmäntoxicitet med upprepade doser av entakapon sågs anemi som troligen berodde på entakapons förmåga att bilda kelat med järn. Beträffande reproduktionstoxicitet hos entakapon sågs minskad fostervikt och en något fördröjd skelettutveckling hos kaniner vid systemiska exponeringsnivåer inom det terapeutiska intervallet.

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

Hydrazin är en nedbrytningsprodukt av karbidopa. I djurstudier visade hydrazin anmärkningsvärd systemisk toxicitet, särskilt vid exponering via inhalation. Dessa studier rapporterade att hydrazin är levertoxiskt, har CNS-toxicitet (dock inte beskrivits efter oral behandling) och är gentoxiskt samt cancerframkallande (se även avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Karmellosnatrium
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

16 veckor

Öppnad cylinderampull: Används omedelbart. Produkten kan användas i upp till 24 timmar när den tagits ut ur kylskåpet. Doseringspump med monterad cylinderampull kan bäras nära kroppen i upp till 16 timmar. Vid behandling nattetid ska pumpen inte bäras intill kroppen utan kan t.ex. förvaras på nattduksbordet. Kassera eventuell oanvänd mängd.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar efter att produkten öppnats, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

47 ml gel i cylinderampull av polypropen. Den breda änden är försluten med en kolvpropp gjord av poly-isoprengummi och öppningen är försluten med en kork av polypropen alternativt akrylnitril-butadien-styren.

Kartong med 7 cylinderampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Cylinderampullen är avsedd endast för engångsbruk. Återanvänd inte en öppnad cylinderampull. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

LobSor Pharmaceuticals AB
Kålsängsgränd 10 D
753 19 Uppsala, Sverige
info@lobsor.se

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37293

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.10.2020