REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml conține levodopa 20 mg, carbidopa monohidrat 5 mg (echivalent cu carbidopa anhidră 4,6 mg) și entacaponă 20 mg.
47 ml (1 cartuș) conțin levodopa 940 mg, carbidopa monohidrat 235 mg și entacaponă 940 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:
1 ml gel conține 3,5 mg sodiu. (1 cartuș conține 166 mg sodiu)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel intestinal.

Gel vâscos opac de culoare galbenă până la galben roşiatică.

pH: 4,5-5,5

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson avansate, care răspunde la levodopa, cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie sau diskinezie, atunci când tratamentul cu asocieri de medicamente cu administrare orală disponibile pentru boala Parkinson nu a dat rezultate satisfăcătoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru administrare intestinală (vezi pct. 6.6). Doza trebuie ajustată individual pentru obținerea unui răspuns clinic optim, ceea ce înseamnă maximizarea timpului funcțional ON în timpul zilei prin reducerea la minim a numărului și duratei episoadelor OFF (bradikinezie) și reducerea la minim a timpului ON cu diskinezie invalidantă.

Doza totală zilnică de Lecigon include trei doze ajustate individual: doza bolus de dimineață, doza continuă de întreținere și doze bolus suplimentare. De regulă, tratamentul se limitează la perioada în care pacientul este treaz. Dacă se justifică din punct de vedere medical, Lecigon poate fi administrat până la 24 ore/zi. Doza maximă zilnică recomandată este de 100 ml (ceea ce corespunde cu 2000 mg levodopa, 500 mg carbidopa monohidrat și 2000 mg entacaponă – vezi și pct. 4.4).

În timpul administrării dozei de întreținere, profilul concentrație plasmatică/timp al levodopa are un aspect ușor diferit, concentrația plasmatică de levodopa crescând treptat pe parcursul zilei, comparativ cu aspectul observat anterior la gelul intestinal care conține exclusiv levodopa/carbidopa. Un exemplu de profil concentrație plasmatică/timp în cazul utilizării Lecigon se găsește la pct. 5.2. Dacă există necesități individuale, pompa poate fi programată în prealabil pentru a administra până la 3 doze de întreținere în decursul unei zile/perioade de 24 ore. În caz de diskinezie în ultima parte a zilei, pot fi relevante reducerile de 10-20% la mijlocul zilei. Toate dozele de întreținere trebuie ajustate până la obținerea efectului clinic dorit.

De asemenea, poate fi utilă funcția de doze de întreținere multiple, de exemplu la pacienții cu diskinezie sau rigiditate persistentă care au nevoie în mod repetat de doze suplimentare în ultima parte a zilei sau la pacienții cu tratament pe parcursul a 24 ore care au nevoie de o reducere a dozei de întreținere pe timpul nopții.

Doza de dimineață
Doza de dimineață este administrată cu ajutorul pompei pentru a atinge rapid nivelul dozei terapeutice (în 30 minute). Doza se ajustează în trepte a câte 0,1 ml (2 mg). Doza totală de dimineață este de regulă de 5-10 ml, ceea ce corespunde cu 100-200 mg levodopa. Doza totală de dimineață nu trebuie să depășească 15 ml (300 mg levodopa).

Doza continuă de întreținere
Doza continuă de întreținere este administrată cu ajutorul pompei pentru a menține nivelul dozei terapeutice. Doza de întreținere se ajustează în trepte a câte 2 mg/oră (0,1 ml/oră). De regulă, doza de întreținere este de 0,7-5,0 ml/oră (15-100 mg levodopa/oră). Doza maximă zilnică recomandată este 100 ml (2000 mg levodopa).

Doze bolus suplimentare
Dozele suplimentare se administrează în cazul în care este necesar, dacă pacientul devine hipokinetic. În mod normal, doza suplimentară este sub 3 ml, dar se ajustează individual. Dacă necesarul de doze suplimentare depășește 5 doze pe zi, trebuie avută în vedere creșterea dozei continue de întreținere.

Titrare în timpul tranziției de la levodopa/carbidopa la Lecigon
Lecigon conține entacaponă, care potențează efectul levodopa. Prin urmare, poate fi necesară reducerea dozei zilnice totale de Lecigon, în medie cu 20-35%, comparativ cu doza anterioară de levodopa și carbidopa a pacientului, care nu conținea inhibitori de catecol-O-metiltransferază (COMT). Întrucât efectul entacaponei asupra levodopa este dependent de doză, la pacienții care iau doze crescute se anticipează o reducere mai mare a dozei.

Valoarea dozei inițiale se bazează pe doza zilnică de levodopa administrată pacientului. Concentrația dozei de dimineață trebuie să fie aceeași cu cea a dozei de levodopa de dimineață administrată anterior pentru a atinge cât mai rapid posibil o concentrație plasmatică terapeutică, plus volumul necesar pentru umplerea tubului. Doza continuă de întreținere trebuie să se bazeze pe doza zilnică de levodopa administrată pacientului (excluzând doza de dimineață) și se reduce inițial la 65% din doza zilnică anterioară de levodopa. Apoi dozele se titrează treptat, în funcție de simptomele clinice, până când se obține efectul dorit.

Exemplu de valoare a dozei inițiale înainte de titrare:

Doza totală zilnică anterioară de levodopa: 1360 mg
Doza de dimineață anterioară de levodopa: 100 mg
Doza zilnică anterioară de levodopa (excluzând doza de dimineață): 1260 mg/zi

Doza de dimineață: 100 mg
Corespunde unui volum de: 100 mg / 20 mg/ml = 5 ml
Doza totală de dimineață: 5 ml + 3 ml (volum pentru umplerea tubului) = 8 ml

Doza continuă de întreținere: 1260 mg/zi
Doza continuă de întreținere redusă la 65%: 1260 mg/zi x 0,65 = 819 mg/zi
Doză administrată pe oră (calculată pe baza a 16 ore de administrare pe zi):
819 mg / 16 ore = 51 mg/oră
Corespunde unui debit orar de: 51 mg/oră / 20 mg/ml = 2,5-2,6 ml/oră

Titrare în timpul tranziției de la levodopa/benserazidă la Lecigon
Entacapona determină creșterea biodisponibilității levodopa din preparatele standard cu levodopa/benserazidă puțin mai mult (5-10%) decât din preparatele standard cu levodopa/carbidopa. Tranziția de la levodopa/benserazidă la Lecigon nu a fost studiată.

Titrare în timpul tranziției de la levodopa/carbidopa/entacaponă la Lecigon
Valoarea dozei inițiale se bazează pe doza zilnică de levodopa administrată pacientului. Concentrația inițială a dozei de dimineață trebuie să fie aceeași cu cea a dozei de levodopa de dimineață administrată anterior, plus volumul necesar pentru umplerea tubului. Doza continuă de întreținere se convertește 1:1 și se bazează pe doza zilnică de levodopa administrată pacientului (excluzând doza de dimineață). Apoi dozele se titrează treptat, în funcție de simptomele clinice, până când se obține efectul dorit.

Tranziția de la tratamentul asociat conținând levodopa/inhibitor DDC/tolcaponă la Lecigon nu a fost studiată.

Tranziție de la tratamentul cu levodopa/carbidopa concomitent cu un agonist de dopamină la Lecigon
Atunci când are loc tranziția de la tratamentul cu un agonist de dopamină la Lecigon administrat în monoterapie, trebuie luat în considerare riscul simptomelor de sevraj la agonistul de dopamină și trebuie evitată oprirea bruscă a administrării agonistului de dopamină.

Monitorizarea tratamentului
După titrarea inițială, doza de dimineață și doza de întreținere se ajustează ușor în decurs de câteva săptămâni.
Inițial, Lecigon se administrează în monoterapie. Dacă este necesar, pot fi administrate concomitent și alte medicamente împotriva bolii Parkinson (pentru tratamentul concomitent al bolii Parkinson, vezi și pct. 4.3 și 4.5). Dacă tratamentul cu alte medicamente împotriva bolii Parkinson este oprit sau modificat, poate fi necesară ajustarea dozelor de Lecigon.

O deteriorare bruscă a răspunsului la tratament, cu fluctuații motorii recurente, trebuie să ridice suspiciunea ca tubul duodenal/jejunal să se fi dislocat în stomac. Localizarea tubului trebuie efectuată radiografic. Dacă poziția este incorectă, capătul tubului trebuie repoziționat în duoden/jejunul superior.

Tratament în legătură cu demența
În caz de demență suspectată sau diagnosticată, cu un prag de confuzie scăzut, pompa trebuie manipulată numai de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către un aparținător.

Abuz de medicament
Dacă se suspectează abuzul de medicament, în pompa utilizată împreună cu Lecigon (Crono LECIG) există o funcție de blocare. Această funcție împiedică pacientul să modifice setările pompei.

<u>Grupe speciale de pacienți</u>

Copii și adolescenți
Lecigon nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația boala Parkinson avansată cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie/diskinezie.

Vârstnici
Experiența utilizării combinației levodopa/carbidopa/entacaponă la pacienții vârstnici este considerabilă. Dozele pentru toți pacienții, inclusiv pentru vârstnici, sunt ajustate individual.

Insuficiență hepatică
Doza de Lecigon se ajustează individual prin titrarea dozei care asigură un efect optim (care corespunde cu expunerea plasmatică optimizată individual la levodopa, carbidopa și entacaponă). Prin urmare, orice efecte ale insuficienței hepatice asupra expunerii la levodopa, carbidopa și entacaponă sunt luate în calcul la titrarea dozei. Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu carbidopa și levodopa la pacienți cu insuficiență hepatică. Eliminarea entacaponei este redusă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Prin urmare, se recomandă ca titrarea dozei să se efectueze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Poate fi necesară reducerea dozei (vezi pct. 5.2). Lecigon nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă; vezi pct. 4.3.

Insuficiență renală
Doza de Lecigon se ajustează individual prin titrarea dozei care asigură un efect optim (care corespunde cu expunerea plasmatică optimizată individual la levodopa, carbidopa și entacaponă). Prin urmare, orice efecte ale insuficienței renale asupra expunerii la levodopa, carbidopa și entacaponă sunt luate în calcul la titrarea dozei. Insuficiența renală nu afectează parametrii farmacocinetici ai entacaponei. Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică specifice cu levodopa și carbidopa la pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, se recomandă ca titrarea dozei să se efectueze cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, inclusiv la cei cărora li se efectuează tratament prin dializă (vezi pct. 5.2).

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu Lecigon poate fi întrerupt în orice moment îndepărtând tubul și lăsând plaga să se vindece. Pacienții trebuie monitorizați atent în cazul în care este necesară o reducere bruscă a dozei sau dacă devine necesară oprirea tratamentului cu Lecigon, în special dacă pacientului i se administrează antipsihotice; vezi pct. 4.4.
Dacă tratamentul este oprit, pacientului trebuie să i se administreze un tratament alternativ.

Mod de administrare

Lecigon este un gel cu administrare intestinală continuă (administrare în duoden sau jejunul superior). Pentru administrarea Lecigon poate fi utilizată doar pompa Crono LECIG (CE 0476). **Un manual cu instrucțiunile de utilizare a pompei portabile este furnizat împreună cu pompa.**

Pentru a stabili dacă pacientul răspunde favorabil la această metodă de tratament înainte de introducerea unui tub jejunal (PEG-J) permanent montat prin gastrostomie endoscopică percutană, trebuie avută în vedere utilizarea unui tub nazoduodenal/nazojejunal temporar. În cazul în care medicul consideră că această evaluare nu este necesară, se poate renunța la etapa de testare nazojejunală și tratamentul poate fi început direct cu amplasarea PEG-J.

Pentru administrarea pe termen îndelungat, gelul trebuie administrat cu ajutorul unei pompe portabile, direct în duoden sau în porțiunea superioară a jejunului, printr-un tub permanent montat prin gastrostomie endoscopică percutană, cu un tub extern transabdominal și un tub intestinal intern. Alternativ, se poate lua în considerare o gastro-jejunostomie efectuată sub control radiologic, în cazul în care gastrostomia endoscopică percutană nu este recomandată dintr-un anumit motiv. Intervenția chirurgicală și ajustarea dozei trebuie efectuate în cooperare cu o clinică neurologică.

Înlocuirea cartușului

Pentru a utiliza un cartuș nou, acesta trebuie atașat la pompa portabilă și la sistemul conectat la tub pentru administrare, în conformitate cu instrucțiunile furnizate.

Cartușul este destinat unei singure utilizări și nu trebuie utilizat pentru o perioadă mai lungă de 24 ore. Pompa de administrare cu cartușul instalat poate fi purtată aproape de corp timp de până la 16 ore. Pe parcursul tratamentului pe timpul nopții, pompa nu trebuie purtată aproape de corp, ci, de exemplu, poate fi ținută pe noptieră.

După ce a fost deschis, un cartuș poate fi utilizat în ziua următoare, adică până la 24 ore de la prima deschidere. Cartușul se scoate din pompă după 24 ore de utilizare sau în momentul în care s-a consumat, în funcție de care dintre aceste situații survine prima.

Spre sfârșitul perioadei de valabilitate, gelul poate deveni ușor gălbui/roșiatic. Acest lucru nu influențează concentrația medicamentului sau efectul tratamentului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Glaucom cu unghi îngust.
- Insuficiență cardiacă severă.
- Aritmie cardiacă severă.
- Accident vascular cerebral acut.
- Insuficiență hepatică severă.
- Este contraindicată administrarea inhibitorilor MAO neselectivi și a inhibitorilor MAO de tip A selectivi concomitent cu Lecigon. Tratamentul cu acești inhibitori trebuie oprit cu cel puțin două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Lecigon. Lecigon poate fi administrat concomitent cu un inhibitor MAO cu selectivitate pentru MAO de tip B (de exemplu clorhidrat de selegilină) în doza stabilită de fabricant (vezi pct. 4.5).
- Afecțiuni în care medicamentele adrenergice sunt contraindicate, de exemplu feocromocitom, hipertiroidie și sindrom Cushing.
- Sindrom neuroleptic malign (SNM) anterior și/sau rabdomioliză atraumatică.
- Leziuni cutanate nediagnosticate suspectate sau antecedente de melanom (levodopa poate activa melanomul malign).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Lecigon nu este recomandat pentru tratamentul reacțiilor extrapiramidale induse de medicament.

Lecigon trebuie administrat cu prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică, boală cardiovasculară sau pulmonară severă, astm bronșic, boală renală, hepatică sau endocrină sau antecedente de ulcer peptic sau convulsii.

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic care au aritmii atriale nodale sau ventriculare reziduale, funcția cardiacă trebuie monitorizată cu deosebită atenție în perioada de ajustare a dozei inițiale.

Toți pacienții aflați în tratament cu Lecigon trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește apariția tulburărilor psihice, a depresiei cu tendințe suicidare și a altor tulburări psihice grave. Pacienții cu psihoze în antecedente sau în prezent trebuie tratați cu prudență.

Administrarea concomitentă a antipsihoticelor cu proprietăți de blocare a receptorilor dopaminergici, în special a antagoniștilor de receptori D_2, trebuie efectuată cu precauție, pacientul fiind monitorizat cu atenție în ceea ce privește scăderea efectului antiparkinsonian sau agravarea simptomelor parkinsoniene; vezi pct. 4.5.

Pacienții cu glaucom cronic cu unghi deschis pot fi tratați cu precauție cu Lecigon, cu condiția ca tensiunea intraoculară să fie bine controlată și pacientul să fie monitorizat cu atenție în ceea ce privește modificările tensiunii intraoculare

Lecigon poate induce hipotensiune arterială ortostatică. Prin urmare, Lecigon trebuie administrat cu precauție la pacienții care iau și alte medicamente care pot determina hipotensiune arterială ortostatică; vezi pct. 4.5.

Substanțele active din Lecigon au fost asociate cu somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului la pacienții cu boala Parkinson. Prin urmare, este necesară prudență în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje (vezi pct. 4.7 și 4.8)

Atunci când administrarea medicamentelor antiparkinsoniene a fost oprită brusc, a fost raportată apariția unui sindrom complex, similar sindromului neuroleptic malign (SNM), ce include rigiditate musculară, febră, tulburări psihice (de exemplu agitație, confuzie, comă) și creștere a concentrațiilor serice de creatin-fosfokinază. Rar a fost observată rabdomioliza secundară SNM sau diskinezie severă la pacienții cu boala Parkinson. De când a fost introdusă entacapona pe piață, au fost raportate cazuri izolate de SNM, în special după reducerea bruscă a dozei sau oprirea administrării acesteia și a altor medicamente dopaminergice administrate concomitent. De aceea, pacienții trebuie monitorizați cu atenție atunci când doza de Lecigon este redusă sau tratamentul este oprit brusc, în special dacă pacientului i se administrează și medicamente antipsihotice/neuroleptice.

Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru depistarea eventualelor tulburări de control al impulsurilor. Pacienții și aparținătorii trebuie avertizați că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocuri de noroc, libidoul crescut, hipersexualitatea, cheltuielile sau cumpărăturile compulsive, mâncatul compulsiv sau „binge eating” pot să apară la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice conținând levodopa, inclusiv Lecigon. Dacă apar astfel de simptome, se recomandă reevaluarea tratamentului.

Studiile epidemiologice au arătat că pacienții cu boala Parkinson prezintă un risc mai mare de apariție a melanomului față de populația generală. Nu este clar dacă riscul crescut observat este determinat de boala Parkinson sau de alți factori, cum sunt medicamentele utilizate pentru tratamentul bolii Parkinson. Prin urmare, în cazul utilizării de Lecigon, pacienților și aparținătorilor li se recomandă monitorizarea periodică a pacienților pentru depistarea melanomului. În mod ideal, ar trebui efectuate examene cutanate periodice de către o persoană calificată corespunzător (de exemplu dermatolog).

Dacă este necesară efectuarea unei anestezii generale, tratamentul cu Lecigon poate fi continuat atât timp cât pacientului i se permite administrarea pe cale orală de lichide și medicamente. Dacă tratamentul cu Lecigon trebuie oprit temporar, este permisă reluarea tratamentului cu aceeași doză ca cea utilizată anterior, imediat ce este posibilă administrarea orală de lichide.

Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de Lecigon, prin reducerea acesteia, pentru a evita diskinezia indusă de levodopa.

În cazul tratamentului de lungă durată cu Lecigon, se recomandă evaluarea periodică a funcțiilor hepatice, hematopoietice, cardiovasculare și renale.

Lecigon conține hidrazină, un produs de degradare al carbidopa, care poate fi genotoxic și posibil carcinogen. Doza zilnică medie recomandată de Lecigon este 46 ml (corespunde cu 1,6 mg hidrazină/zi), iar doza zilnică maximă recomandată de Lecigon este 100 ml (corespunde cu maxim 3,5 mg hidrazină/zi). Semnificația clinică a acestei expuneri la hidrazină nu este cunoscută.

Intervențiile chirurgicale anterioare la nivelul etajului abdominal superior pot determina dificultăți în efectuarea gastrostomiei sau jejunostomiei.

Complicațiile raportate în cazul levodopa/carbidopa în studiile clinice și observate după punerea pe piață includ abces, bezoar, ileus, eroziune/ulcer la locul de implant, hemoragie intestinală, ischemie intestinală, ocluzie intestinală, perforație intestinală, invaginație, pancreatită, peritonită, pneumonie (inclusiv pneumonie de aspirație), pneumoperitoneu, infecție postoperatorie a plăgii și septicemie. Bezoarurile sunt concrețiuni de produse greu de digerat (cum sunt fibrele vegetale sau fibrele din fructe nedigerabile) reținute în tractul intestinal. Un bezoar format în jurul vârful tubului jejunal poate funcționa ca punct de plecare pentru ocluzie intestinală sau invaginație. Cele mai multe bezoaruri se întâlnesc în stomac, dar bezoarurile pot fi întâlnite și în altă parte a tractului intestinal. Durerea abdominală poate fi un simptom al complicațiilor enumerate mai

sus. Unele dintre aceste evenimente pot duce la efecte grave, cum sunt necesitatea unei intervenții chirurgicale sau deces. Pacienții trebuie sfătuiți să își informeze medicul dacă manifestă oricare dintre simptomele asociate cu evenimentele de mai sus.

Capacitatea scăzută de manevrare a sistemului (pompă, tuburi) poate duce la apariția complicațiilor. În astfel de cazuri, pacientul trebuie asistat de o persoană (de exemplu asistentă medicală, asistentă care acordă îngrijire la domiciliu sau o rudă apropiată).

O agravare bruscă sau treptată a bradikineziei poate indica o obstrucție în sistemul de tuburi, dintr-un anumit motiv, și trebuie investigată.

Scăderea ponderală a fost asociată cu substanțele active din Lecigon și, prin urmare, aparținătorii trebuie să fie atenți la aceasta. Se recomandă monitorizarea greutății corporale pentru a evita scăderea ponderală severă. Acest lucru este valabil în special la pacienții cu diaree. Pentru pacienții care se confruntă cu diaree, se recomandă o monitorizare a greutății pentru a evita o potențială scădere excesivă a acesteia.
Diareea prelungită sau persistentă care apare în timpul utilizării entacaponei poate fi un semn de colită. În caz de diaree prelungită sau persistentă, medicamentul trebuie oprit și trebuie avută în vedere o terapie medicală adecvată și efectuarea unor investigații.

Dacă se consideră necesar, înlocuirea Lecigon cu un tratament cu levodopa și un inhibitor DDC fără entacaponă sau cu alt tratament dopaminergic trebuie efectuată lent. Poate fi necesară creșterea dozei de levodopa.

La pacienții care manifestă anorexie progresivă, astenie și scădere ponderală într-un interval de timp relativ scurt, trebuie avută în vedere o evaluare medicală generală care va include evaluarea funcției hepatice.

Levodopa/carbidopa poate determina rezultate fals pozitive dacă se utilizează o bandeletă de test pentru testul cetonelor urinare, iar această reacție nu se modifică prin fierberea probei de urină. Utilizarea metodelor cu glucozoxidază poate furniza rezultate fals negative pentru glicozurie.

Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare de tip adictiv care duce la utilizarea excesivă a medicamentului la unii dintre pacienții tratați cu levodopa/carbidopa. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și aparținătorii trebuie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD (vezi și pct. 4.8).

Dacă se suspectează abuzul de medicament, în pompa utilizată împreună cu Lecigon (Crono LECIG) există o funcție de blocare.

Polineuropatia a fost raportată la pacienții tratați cu Duodopa (levodopa/carbidopa gel intestinal). Înainte de a începe tratamentul cu Lecigon se evaluează pacienții pentru antecedente sau semne de polineuropatie și factori de risc cunoscuți și ulterior periodic.

Acest medicament conține 3,5 mg sodiu per ml. Fiecare cartuș conține 166 mg sodiu echivalent a 8,3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Lecigon. Următoarele interacțiuni sunt cunoscute pentru asocierile levodopa/carbidopa și entacaponă/levodopa/carbidopa.

Este necesară prudență în cazul administrării Lecigon concomitent cu următoarele medicamente:

Antihipertensive
În cazul asocierii levodopa cu un inhibitor al decarboxilazei, la pacienții aflați deja în tratament cu antihipertensive a survenit hipotensiunea arterială posturală simptomatică. Poate fi necesară ajustarea dozelor de antihipertensiv.

Antidepresive
Este contraindicată administrarea inhibitorilor MAO neselectivi și a inhibitorilor MAO de tip A selectivi concomitent cu Lecigon. Tratamentul cu acești inhibitori trebuie oprit cu cel puțin două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Lecigon (vezi pct. 4.3).

Rar au fost raportate reacții adverse, incluzând hipertensiune arterială și diskinezie, în cazul administrării concomitente de antidepresive triciclice și medicamente care conțin carbidopa/levodopa.

Un număr semnificativ de pacienți cu boala Parkinson au fost tratați cu asocierea de levodopa, carbidopa, entacaponă și antidepresive triciclice, fără a fi observate interacțiuni farmacodinamice. Cu toate acestea, este necesară prudență în cazul utilizării antidepresivelor concomitent cu Lecigon.

Anticolinergice
Anticolinergicele pot acționa sinergic cu levodopa pentru reducerea tremorului. Cu toate acestea, utilizarea asociată poate determina exacerbarea mișcărilor involuntare anormale. Anticolinergicele pot determina reducerea efectelor levodopa prin întârzierea absorbției acesteia. Poate fi necesară o ajustare a dozei de Lecigon.

Alte medicamente împotriva bolii Parkinson
Lecigon poate fi administrat concomitent cu doza recomandată de inhibitor MAO cu selectivitate pentru MAO de tip B, de exemplu clorhidrat de selegilină. Utilizarea concomitentă de selegilină și levodopa/carbidopa a fost asociată cu hipotensiune arterială ortostatică gravă. Prin urmare, poate fi necesară reducerea dozei de Lecigon atunci când se adaugă un inhibitor MAO selectiv de tip B.

Agoniștii de amantadină și dopamină, cum este piribedilul, au un efect sinergic cu levodopa și pot determina intensificarea evenimentelor adverse asociate cu levodopa. Poate fi necesară o ajustare a dozei de Lecigon.

Alte medicamente
Antagoniștii receptorilor de dopamină (unele antipsihotice, de exemplu fenotiazinele, butirfenonele, risperidona și antiemeticele, de exemplu metoclopramid), benzodiazepinele, izoniazida, fenitoina și papaverina pot reduce efectul terapeutic al levodopa. Pacienții care iau aceste medicamente concomitent cu Lecigon trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește diminuarea răspunsului terapeutic.

Simpaticomimeticele pot intensifica evenimentele adverse cardiovasculare asociate cu levodopa.

Levodopa formează un chelat cu fierul la nivelul tractului gastro-intestinal, ducând la scăderea absorbției levodopa. Prin urmare, Lecigon și medicamentele pe bază de fier cu administrare orală trebuie administrate la distanță de cel puțin 2-3 ore. De exemplu, medicamentul pe bază de fier poate fi luat înainte de culcare dacă pacientul nu utilizează pompa în timpul nopții.

Datorită afinității entacaponei pentru P450 2C9 *in vitro* (vezi pct. 5.2), Lecigon poate afecta medicamentele a căror metabolizare depinde de această izoenzimă, cum este S-warfarina. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu privind interacțiunile, efectuat la voluntari sănătoși, entacapona nu a determinat modificarea concentrațiilor plasmatice de S-warfarină, iar aria de sub curba concentrație-timp (ASC) pentru R-warfarină a crescut în medie cu 18% (interval de încredere 90%: 11-26%). Valorile INR au crescut în medie cu 13% (interval de încredere 90%: 6-19%). Prin urmare, se recomandă monitorizarea valorii INR atunci când se inițiază tratamentul cu Lecigon la pacienții cărora li se administrează warfarină.

Efectul administrării antiacidelor concomitent cu Lecigon asupra biodisponibilității levodopa nu a fost studiat.

Interacțiuni cu alimentele
Întrucât levodopa intră în competiție cu anumiți aminoacizi, absorbția levodopa poate fi perturbată la pacienții care urmează o dietă bogată în proteine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Datele provenite din utilizarea levodopa/carbidopa/entacaponă la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere provenite din substanțele individuale (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Lecigon nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive decât dacă beneficiul pentru mamă depășește riscurile posibile pentru făt.

Alăptarea
Levodopa și, posibil, metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Există dovezi că lactația este suprimată în timpul tratamentului cu levodopa.

Nu se cunoaște dacă carbidopa și entacapona sau metaboliții acestora se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția carbidopa și a entacaponei în laptele matern, însă nu se cunoaște dacă acestea se excretă în laptele uman.

Există informații insuficiente cu privire la efectele levodopa/carbidopa/entacaponă sau a metaboliților acestora asupra nou-născuților/sugarilor. Prin urmare, alăptarea trebuie evitată în timpul tratamentului cu Lecigon.

Fertilitatea
Nu au fost observate efecte negative asupra fertilității în studiile preclinice efectuate cu carbidopa, levodopa sau entacaponă ca substanțe individuale. Nu au fost efectuate studii de fertilitate la animale cu asocierea dintre levodopa, carbidopa și entacaponă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lecigon poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Levodopa, carbidopa și entacapona pot determina hipotensiune arterială ortostatică și amețeală. Prin urmare, este necesară prudență la conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

Pacienții tratați cu Lecigon care manifestă somnolență și/sau episoade de instalare bruscă a somnului, până la remiterea acestor episoade recurente și a somnolenței trebuie sfătuiți să evite conducerea vehiculelor sau efectuarea unor activități (de exemplu folosirea utilajelor) în care afectarea stării de vigilență i-ar putea supune pe ei sau pe alții la riscuri de vătămare gravă sau deces; vezi și pct. 4.4 și 4.8.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
Profilul de siguranță anticipat pentru Lecigon se bazează pe datele disponibile din studii clinice și pe experiența ulterioară punerii pe piață a gelului intestinal cu levodopa/carbidopa și a asocierii levodopa/carbidopa/entacaponă cu administrare orală.

Reacțiile adverse asociate medicamentului, care apar frecvent în cazul gelului intestinal cu levodopa/carbidopa și care, prin urmare, ar putea surveni în cazul Lecigon includ greață și diskinezie. Reacțiile adverse asociate dispozitivului și procedurii, care apar frecvent în cazul gelului intestinal cu levodopa/carbidopa și care, prin urmare, ar putea surveni în cazul Lecigon includ durere abdominală, complicații la introducerea tubului, țesut de granulație în exces, eritem la locul inciziei, infecție postoperatorie a plăgii, scurgere post-procedurală, durere asociată procedurii și reacție la locul inciziei. Majoritatea acestor reacții adverse au fost raportate la începutul studiilor, ca urmare a procedurii de gastrostomie endoscopică percutană, și au survenit în primele 28 zile.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul administrării orale a asocierii levodopa/carbidopa/entacaponă sunt diskinezie (afectează aproximativ 19% dintre pacienți); simptome gastro-intestinale, incluzând greață și diaree (afectează aproximativ 15%, respectiv 12% dintre pacienți); tulburări musculare și ale țesutului conjunctiv (afectează aproximativ 12% dintre pacienți); și colorare maronie inofensivă a urinei (cromaturie) (afectează aproximativ 10% dintre pacienți). În studiile clinice efectuate cu asocierea levodopa/carbidopa/entacaponă sau cu entacaponă în asociere cu levodopa/inhibitor DDC, administrate oral, au fost identificate reacții adverse grave de hemoragie gastro-intestinală (mai puțin frecvente) și angioedem (rare).
Hepatita gravă cu elemente în principal colestatice, rabdomioliza și sindromul neuroleptic malign pot surveni în cazul administrării orale a asocierii levodopa/carbidopa/entacaponă, deși în studiile clinice nu a fost identificat niciun caz.

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică cu Lecigon care a inclus 11 pacienți cu boala Parkinson avansată. Reacțiile adverse considerate a fi asociate cu Lecigon au fost cefalee, greață și amețeală. În cadrul acestui studiu cu durata de 2 zile nu au fost raportate reacții adverse grave. Nu au existat reacții adverse care să se considere a fi asociate cu pompa în timpul administrării Lecigon.

Tabel al reacțiilor adverse
Reacțiile adverse asociate medicamentului, dispozitivului și procedurii, observate în studiile clinice și în utilizarea ulterioară punerii pe piață a gelului intestinal cu levodopa/carbidopa și a asocierii levodopa/carbidopa/entacaponă cu administrare orală sunt prezentate în rezumat în Tabelul 1 de mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Pentru asocierea levodopa/carbidopa/entacaponă cu administrare orală, reacțiile adverse prezentate în Tabelul 1 au fost compilate din studii clinice în regim dublu-orb, iar pentru tratamentul asociat cu levodopa/inhibitor DDC au fost colectate date în cadrul experienței ulterioare punerii entacaponei pe piață.

Tabelul 1. Reacții adverse observate în studiile clinice și în experiența ulterioară punerii pe piață a gelului intestinal cu levodopa/carbidopa și/sau a asocierii levodopa/carbidopa/entacaponă administrată oral.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	**Foarte frecvente (≥1/10)**	**Frecvente (≥1/100 și <1/10)**	**Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)**	**Rare (≥1/10000 și <1/1000)**	**Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)**
Reacții adverse asociate medicamentului					
Infecții și infestări	Infecție la nivelul tractului urinar				
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	Leucopenie, trombocitopenie		Agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar					Reacție anafilactică

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere ponderală	Concentrație crescută de aminoacizi (concentrație crescută a acidului metilmalonic) Concentrație sanguină crescută a homocisteinei Scădere a apetitului alimentar, creștere ponderală, deficit de vitamina B6, deficit de vitamina B12			
Tulburări psihice	Anxietate, depresie, insomnie	Coșmaruri, agitație, stare de confuzie, halucinații, tulburări de control al impulsurilor, tulburări psihotice, episoade de instalare bruscă a somnului, tulburări ale somnului	Suicid finalizat, dezorientare, euforie, frică, libido crescut (vezi pct. 4.4) Tentativă de suicid/comportament suicidar	Gânduri anormale	Sindrom de dereglare a dopaminei[a]
Tulburări ale sistemului nervos	Diskinezie, boala Parkinson/ exacerbare a parkinsonismului (de exemplu bradikinezie)	Amețeală, distonie, cefalee, hipoestezia, fenomen „on-off”, parestezie, polineuropatie, somnolență, sincopă, tremor Hiperkinezie	Ataxie, convulsii		Sindrom neuroleptic malign, tulburări de memorie, demență

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări oculare		Vedere încețoșată	Glaucom cu unghi închis, blefarospasm, diplopie, neuropatie ischemică optică		
Tulburări cardiace		Frecvență cardiacă neregulată, boală cardiacă ischemică, alta decât infarctul miocardic (de exemplu angină pectorală)	Palpitații, infarct miocardic		
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială ortostatică	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Flebită		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee, durere orofaringiană, pneumonie de aspirație	Disfonie	Tipar respirator anormal	
Tulburări gastro-intestinale	Greață, constipație, diaree	Distensie abdominală, durere abdominală, disconfort abdominal, xerostomie, disgeuzie, dispepsie, disfagie, flatulență, vărsături	Colită, hemoragie gastro-intestinală, hipersalivație	Bruxism, glosodinie, sughiț, modificare de culoare a salivei	
Tulburări hepatobiliare			Valori anormale la testele funcționale hepatice		Hepatită cu elemente în principal colestatice

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită de contact, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie	Alopecie, eritem, urticarie, modificare de culoare a pielii, părului, unghiilor și transpirației	Melanom malign (vezi pct. 4.3) Angioedem	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere la nivelul mușchilor și țesuturilor și durere musculo-scheletică	Artralgie, Spasme musculare, durere cervicală			Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cromaturie	Incontinență urinară, retenție urinară			
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Priapism	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, durere toracică, oboseală, tulburări ale mersului, Durere, edem periferic	Stare generală de rău		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere				
Reacții adverse asociate dispozitivului și procedurii					
Infecții și infestări	Infecție postoperatorie la nivelul plăgii	Celulită la locul inciziei, infecție post-procedură	Abces postoperator		Septicemie

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Disconfort abdominal, durere la nivelul abdomenului superior, peritonită, pneumoperitoneu	Bezoar, colită ischemică, ischemie gastro-intestinală, ocluzie gastro-intestinală, pancreatită, hemoragie la nivelul intestinului subțire, ulcer la nivelul intestinului subțire, perforație la nivelul colonului, invaginație		Perforație gastrică, perforație gastro-intestinală, ischemie la nivelul intestinului subțire, perforație la nivelul intestinului subțire
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Țesut de granulație în exces				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Complicații ale introducerii dispozitivului[b]	Dislocare a dispozitivului, ocluzie a dispozitivului			

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Eritem la locul inciziei, scurgere post-procedurală, durere procedurală, reacție la locul procedurii	Complicații ale stomei gastro-intestinale, durere la locul inciziei, ileus postoperator, complicații post-procedurale, disconfort post-procedural, hemoragie post-procedurală			

[a] Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare de tip adictiv observată la unii dintre pacienții tratați cu levodopa/carbidopa. Pacienții afectați manifestă un tipar compulsiv de utilizare necorespunzătoare a medicamentului dopaminergic peste dozele adecvate pentru controlul simptomelor motorii, ceea ce poate duce, în unele cazuri, la diskinezie severă (vezi pct. 4.4).
[b] Complicațiile introducerii dispozitivului au fost raportate ca reacții adverse frecvente atât pentru tubul nazojejunal, cât și pentru PEG-J. Această reacție adversă a fost raportată concomitent cu una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse pentru tubul nazojejunal: durere orofaringiană, distensie abdominală, durere abdominală, disconfort abdominal, durere, iritație în gât, leziune gastro-intestinală, hemoragie esofagiană, anxietate, disfagie și vărsături. Pentru PEG-J, această reacție adversă a fost raportată concomitent cu una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse: durere abdominală, disconfort abdominal, distensie abdominală, flatulență sau pneumoperitoneu.. Alte reacții adverse care au fost raportate concomitent cu complicații ale introducerii dispozitivului au inclus disconfort abdominal, ulcer duodenal, hemoragie, duodenită erozivă, gastrită erozivă, hemoragie gastro-intestinală, peritonită, pneumoperitoneu și ulcer la nivelul intestinului subțire.

Dislocarea tubului intestinal înapoi în stomac sau o obstrucție a dispozitivului duce la reapariția fluctuațiilor motorii.

Următoarele reacții adverse au fost observate în cazul administrării orale a asocierii levodopa/carbidopa și au fost clasificate ca fiind rare (≥1/10000 și <1/1000): anemie hemolitică, trismus, sindrom Horner, midriază, crize oculogire și purpură Henoch-Schönlein. Următoarea reacție adversă suplimentară a fost raportată ca fiind foarte rară (<1/10000): agranulocitoză

Valori de laborator:
Următoarele valori anormale de laborator au fost raportate în timpul tratamentului cu levodopa/carbidopa: creștere a uremiei, a valorilor fosfatazei alcaline, a valorilor S-AST, S-ALT, LDH, bilirubinemiei, glicemiei, creatininemiei, acidului uric, test Coombs pozitiv și scădere a valorilor hemoglobinei și hematocritului. A fost raportată prezența în urină a leucocitelor, bacteriilor și sângelui.

Descrierea reacțiilor adverse selectate
Introducerea entacaponei într-un tratament existent cu levodopa/inhibitor DDC poate determina o creștere inițială a activității dopaminergice (de exemplu diskinezie, greață și vărsături). Scăderea dozei de levodopa determină reducerea severității și a frecvenței acestor reacții dopaminergice.

Tulburări de control al impulsurilor
Dependența compulsivă de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuielile sau cumpărăturile compulsive, mâncatul compulsiv sau „binge eating" pot să apară la pacienții tratați cu agoniști dopaminergici și/sau alte tratamente dopaminergice conținând levodopa, inclusiv Lecigon (vezi pct. 4.4).

Somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului
Entacapona, în asociere cu levodopa, a fost asociată cu somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului la pacienții cu boala Parkinson. Prin urmare, este necesară prudență în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje (vezi pct. 4.4 și 4.7)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011487- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Cele mai evidente simptome clinice ale supradozajului cu levodopa/carbidopa sunt distonia și diskinezia. Blefarospasmul poate fi un semn inițial de supradozaj. Piridoxina nu antagonizează efectele Lecigon. Trebuie efectuată monitorizarea electrocardiografică și observarea atentă a pacientului pentru a depista apariția aritmiei cardiace. Dacă este necesar, trebuie să se administreze un tratament antiaritmic adecvat. Trebuie luată în considerare posibilitatea ca pacientul să fi luat concomitent cu Lecigon și alte medicamente. Valoarea dializei în tratamentul supradozajului nu este cunoscută.
Datele includ cazuri izolate de supradozaj, în care cea mai mare doză zilnică raportată de levodopa și entacaponă cu administrare orală a fost de cel puțin 10000 mg, respectiv de 40000 mg. Semnele și simptomele acute în aceste cazuri au inclus agitație, confuzie, comă, bradicardie, tahicardie ventriculară, respirație Cheyne-Stokes, modificare de culoare a pielii, limbii și țesutului conjunctiv și modificare de culoare a urinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiparkinsoniene, dopa și derivați de dopa, codul ATC: N04BA03

Mecanism de acțiune
Lecigon este o asociere de levodopa, carbidopa monohidrat și entacaponă (în raport de 4:1:4) într-un gel pentru administrare intestinală continuă în boala Parkinson avansată cu fluctuații motorii severe și hiperkinezie/diskinezie.

Conform cunoștințelor deținute în prezent, simptomele bolii Parkinson se asociază cu deficitul de dopamină în corpul striat. Dopamina nu traversează bariera hematoencefalică.

Levodopa, un precursor metabolic al dopaminei, traversează bariera hematoencefalică și ameliorează simptomele bolii. Întrucât levodopa este metabolizată masiv la nivel periferic în țesuturi, doar o mică proporție din doza administrată ajunge la sistemul nervos central atunci când levodopa este administrată fără inhibitori enzimatici metabolici.

Carbidopa este un inhibitor DDC periferic care reduce metabolizarea la nivel periferic a levodopa în dopamină, prin aceasta levodopa devenind mai disponibilă la nivel cerebral. Atunci când decarboxilarea levodopa este redusă prin administrarea concomitentă a unui inhibitor DDC, poate fi utilizată o doză mai mică de levodopa, iar incidența evenimentelor adverse, cum este greața, poate fi redusă.

Atunci când decarboxilaza este inhibată cu ajutorul unui inhibitor DDC, COMT devine calea metabolică periferică dominantă. Entacapona este un inhibitor COMT reversibil, specific și cu acțiune în principal la nivel periferic, destinat administrării concomitente cu levodopa. Entacapona reduce clearance-ul levodopa din sânge, determinând creșterea ASC în profilul farmacocinetic al levodopa. În consecință, răspunsul clinic al levodopa este prelungit.
Administrarea intestinală a dozelor de Lecigon testate individual menține concentrația plasmatică a levodopa la un nivel constant, situat într-un interval terapeutic individual.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
Lecigon se administrează printr-un tub introdus direct în duoden sau jejunul superior. Există variații majore interindividuale și intraindividuale în ceea ce privește absorbția levodopa, carbidopa și a entacaponei. Atât levodopa, cât și entacapona se absorb și se elimină rapid. Carbidopa se absoarbe și se elimină ceva mai lent decât levodopa. Mesele bogate în aminoacizi neutri pot întârzia și reduce absorbția levodopa. Alimentele nu influențează semnificativ absorbția entacaponei.

În cadrul unui studiu în regim deschis, randomizat (n=11), cu design încrucișat, care a inclus Duodopa ca medicament comparator, administrarea intestinală de Lecigon a dus rapid la concentrațiile plasmatice terapeutice de levodopa. S-au menținut concentrații comparabile de levodopa în timpul administrării atât de Lecigon, cât și de Duodopa, observându-se însă o concentrație plasmatică din ce în ce mai crescută de levodopa în timpul zilei pentru Lecigon comparativ cu Duodopa. Lecigon a manifestat o biodisponibilitate mai mare a levodopa, semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu Duodopa, calculată în timpul administrării, ASC_{014h}/doză (raport: 1,38; interval de încredere 95% [IC]: 1,26-1,51). După finalizarea administrării, concentrațiile de levodopa au scăzut rapid. Variabilitatea concentrațiilor plasmatice de levodopa în situații individuale a fost mică (13,8%) în intervalul de timp cuprins între 3 și 14 ore de la începerea administrării Lecigon.

În Figura 1 este prezentat un exemplu de profil anticipat concentrație plasmatică/timp cu o doză de întreținere constantă. Dacă este necesar, este posibilă utilizarea mai multor doze de întreținere pe zi/perioadă de 24 ore (după cum se descrie la pct 4.2 Doze).

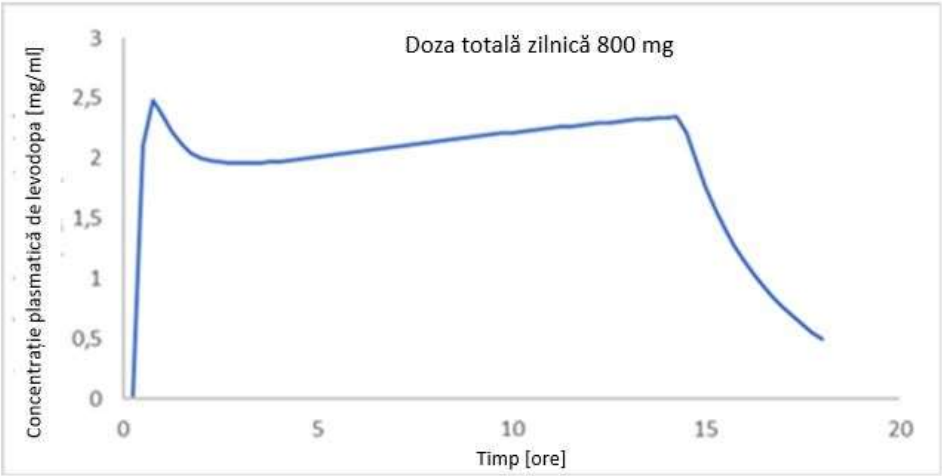

Figura 1: Exemplu de profil concentrație plasmatică/timp al levodopa pentru o doză totală zilnică de 800 mg levodopa cu doză de dimineață (176 mg) și doză continuă de întreținere (45 mg/oră) în decursul zilei. (Simulare dintr-un model de populație PK).

Distribuție

Volumul de distribuție atât pentru levodopa (0,36-1,61 l/kg), cât și pentru entacaponă (0,27 l/kg) la starea de echilibru este relativ mic și nu sunt disponibile date pentru carbidopa.

Levodopa se leagă de proteinele plasmatice în mică măsură (aproximativ 10-30%), carbidopa se leagă în procent de aproximativ 36%, iar entacapona se leagă în proporție mare (aproximativ 98%) – în principal de albumina serică. La concentrații terapeutice, entacapona nu interferează cu alte substanțe active care se leagă în mare măsură de proteine (de exemplu warfarină, acid salicilic, fenilbutazonă sau diazepam) și nu este afectată în mod semnificativ de niciunul dintre aceste medicamente la concentrații terapeutice sau superioare.

Metabolizare și eliminare

Levodopa este metabolizată masiv în diferiți metaboliți: decarboxilarea cu dopadecarboxilază (DDC) și O-metilarea cu COMT reprezintă principalele căi metabolice.

Carbidopa este metabolizată în doi metaboliți principali care se elimină în principal în urină sub formă de glucuronide sau compuși neconjugați. Carbidopa în formă nemodificată reprezintă 30% din excreția urinară totală.

Entacapona este metabolizată aproape complet, iar metaboliții se excretă prin urină (10-20%) și bilă/materii fecale (80-90%). Principala cale metabolică este glucuronizarea entacaponei și a metabolitului său activ, cis-izomer. Ciz-izomerul reprezintă aproximativ 5% din cantitatea totală în plasmă.

Clearance-ul total se situează în intervalul 0,55-1,38 l/kg și oră pentru levodopa și este de aproximativ 0,70 l/kg și oră pentru entacaponă. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 0,6-1,3 ore pentru levodopa, de 2-3 ore pentru carbidopa și de 0,4-0,7 ore pentru entacaponă, atunci când sunt administrate separat. Timpul mediu estimat de înjumătățire plasmatică pentru levodopa în timpul tratamentului cu Lecigon a fost de 2,0 ore.

Datele provenite din studii *in vitro* efectuate cu preparate microzomale hepatice umane arată că entacapona inhibă citocromul P450 2C9 (IC_{50} ~ 4 μM). Entacapona a demonstrat o inhibare redusă sau nicio inhibare a altor tipuri de izoenzime P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A și CYP2C19).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Atunci când levodopa este administrată fără carbidopa și entacaponă, absorbția acesteia este mai crescută și eliminarea este mai lentă la vârstnici decât la subiecții mai tineri. Cu toate acestea, după administrarea de levodopa în asociere cu carbidopa, absorbția levodopa este similară la subiecții vârstnici și la cei mai tineri, însă ASC este în continuare de 1,5 ori mai mare la vârstnici, din cauza scăderii activității DDC și clearance-ului asociate vârstei. Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește ASC pentru carbidopa sau entacaponă între subiecții mai tineri (45-64 ani) și cei vârstnici (65-75 ani).

Sex
Biodisponibilitatea levodopa este semnificativ mai crescută la femei decât la bărbați, chiar și în prezența entacaponei. Această diferență este determinată în principal de diferența de greutate corporală. Nu există diferențe între sexe în ceea ce privește biodisponibilitatea carbidopa sau a entacaponei.

Insuficiență hepatică
Metabolizarea entacaponei este încetinită la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa A și B Child-Pugh), ceea ce determină o concentrație plasmatică crescută de entacaponă atât în faza de absorbție, cât și în cea de eliminare (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4). Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică specifice cu levodopa și carbidopa la pacienți cu insuficiență hepatică. Prin urmare, se recomandă ca Lecigon să fie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Lecigon nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă; vezi pct. 4.3.

Insuficiență renală
Insuficiența renală nu afectează parametrii farmacocinetici ai entacaponei. Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică specifice cu levodopa și carbidopa la pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, se recomandă ca titrarea dozei să se efectueze cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, inclusiv la cei cărora li se efectuează tratament prin dializă (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile convenționale farmacologice efectuate cu levodopa, carbidopa și entacaponă, utilizate individual sau în asociere, privind evaluarea siguranței, toxicitatea generală, genotoxicitatea și carcinogenitatea, nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

În cadrul studiilor privind toxicitatea generală, efectuate cu doze repetate de entacaponă, s-a considerat că este probabil ca anemia să fie cauzată de capacitatea entacaponei de a forma chelați cu fierul. În ceea ce privește toxicitatea entacaponei asupra funcției de reproducere, la iepure s-au observat scăderea greutății fetale și o ușoară întârziere a dezvoltării scheletului la niveluri ale expunerii sistemice situate în intervalul terapeutic.

Atât levodopa, cât și asocierile de carbidopa și levodopa au determinat malformații viscerale și scheletice la iepure.

Hidrazina este un produs de degradare al carbidopa. În studiile la animal, hidrazina a manifestat toxicitate sistemică importantă, în special în cazul expunerii prin inhalare. Aceste studii au raportat că hidrazina este hepatotoxică, are toxicitate asupra SNC (deși aceasta nu a fost descrisă după administrarea pe cale orală) și are efect atât genotoxic, cât și carcinogen (vezi și pct. 4.4).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Carmeloză sodică
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

26 săptămâni

Cartușul deschis: a se utiliza imediat. Medicamentul poate fi utilizat până la 24 ore după ce a fost scos din frigider. Pompa de administrare cu cartușul instalat poate fi purtată aproape de corp timp de până la 16 ore. Pe parcursul tratamentului pe timpul nopții, pompa nu trebuie purtată aproape de corp, ci, de exemplu, poate fi ținută pe noptieră. Orice cantitate neutilizată trebuie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra și transporta la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

47 ml gel în cartuș din polipropilenă. Capătul lat este sigilat cu un dop pentru piston fabricat din cauciuc poliizoprenic, iar deschiderea orificiului conectorului ENFit este sigilată cu un capac fabricat din polipropilenă.

Cutie cu 7 cartușe.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Cartușele sunt destinate unei singure utilizări. A nu se reutiliza un cartuș deschis.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15254/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024