

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lecigon, 20 mg/mL+ 5 mg/mL + 20 mg/mL, żel do podania dojelitowego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiera 20 mg lewodopy, 5 mg karbidopy (co odpowiada 4,6 mg karbidopy bezwodnej) i 20 mg entakaponu.

47 mL (1 wkład) zawiera 940 mg lewodopy, 235 mg karbidopy jednowodnej i 940 mg entakaponu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 mL żelu zawiera 3,5 mg sodu (1 wkład zawiera 166 mg sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6. 1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel do podania dojelitowego.

pH: 4,5-5,5

Żółty lub żółtawo-czerwony, nieprzezroczysty, lepki żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanej postaci choroby Parkinsona odpowiadającej na lewodopę z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą, gdy dostępne, doustne połączenia leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona nie przyniosły zadowalających rezultatów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podanie dojelitowe (patrz punkt 6.6). Dawkę należy dostosować tak, aby osiągnąć optymalną odpowiedź kliniczną u danego pacjenta, co obejmuje maksymalizację funkcjonalnego czasu włączenia w ciągu dnia poprzez zminimalizowanie liczby i czasu trwania epizodów zastygnięcia (bradykineza) i zminimalizowanie czasu włączenia z dyskinezą powodującą niepełnosprawność.

Łączna dawka produktu leczniczego Lecigon na dobę składa się z trzech indywidualnie dostosowanych dawek: porannej dawki w bolusie, ciągłej dawki podtrzymującej i dodatkowych dawek w bolusie. Leczenie zwykle ogranicza się do okresu czuwania pacjenta. Jeśli jest to uzasadnione ze względów medycznych, produkt leczniczy Lecigon można podawać do 24 godzin na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową to 100 mL (co odpowiada 2000 mg lewodopy, 500 mg karbidopy jednowodnej i 2000 mg entakaponu — patrz także punkt 4.4).

Podczas stosowania dawki podtrzymującej profil stężenia lewodopy w osoczu w funkcji czasu kształtuje się nieco inaczej, ze stopniowym zwiększaniem stężenia lewodopy w osoczu w ciągu dnia w porównaniu do obserwowanego wcześniej w przypadku żelu do podania dojelitowego zawierającego samą lewodopę i karbidopę. Przykład profilu stężenia w osoczu w funkcji czasu w przypadku stosowania produktu leczniczego Lecigon można znaleźć w punkcie 5.2. Jeśli istnieją indywidualne potrzeby, pompę można

wstępnie zaprogramować tak, aby podawała do trzech dawek podtrzymujących w ciągu dnia lub okresu 24 godzin. W przypadku dyskinezy w drugiej części dnia właściwe może być zmniejszenie dawki o 10-20% w środku dnia. Wszystkie dawki podtrzymujące należy dostosowywać aż do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego.

Zastosowanie funkcji wielokrotnej dawki podtrzymującej może być również przydatne, na przykład, pacjentów z uporczywymi dyskinezami lub sztywnością i powtarzającym się zapotrzebowaniem na dodatkowe dawki w drugiej części dnia lub u pacjentów poddawanych leczeniu 24-godzinnemu, którzy potrzebują zmniejszenia dawki podtrzymującej w ciągu nocy.

Dawka poranna

Poranną dawkę podaje się za pomocą pompy w celu szybkiego osiągnięcia terapeutycznego poziomu dawki (w ciągu 30 minut). Dawkę modyfikuje się co 0,1 mL (2 mg). Łączna dawka poranna wynosi zwykle 5-10 mL, co odpowiada 100-200 mg lewodopy. Łączna dawka poranna nie powinna przekraczać 15 mL (300 mg lewodopy).

Ciągła dawka podtrzymująca

Ciągłą dawkę podtrzymującą podaje się za pomocą pompy w celu utrzymania terapeutycznego poziomu dawki. Dawkę podtrzymującą modyfikuje się co 2 mg/godzinę (0,1 mL/godzinę). Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 0,7-5,0 mL/godzinę (15-100 mg lewodopy/godzinę). Maksymalna zalecana dawka dobową to 100 mL (2000 mg lewodopy).

Dodatkowe dawki podawane w bolusie

W razie potrzeby dodatkowe dawki podaje się, jeśli u pacjenta wystąpi hipokineza. Dawka dodatkowa jest zwykle mniejsza niż 3 mL, ale dostosowuje się ją indywidualnie. Należy rozważyć zwiększenie ciągłej dawki podtrzymującej, jeśli zapotrzebowanie na dawki dodatkowe przekracza 5 dawek na dobę.

Dostosowanie dawki podczas zmiany z stosowania lewodopy i karbidopy na produkt leczniczy Lecigon

Produkt leczniczy Lecigon zawiera entakapon, który wzmacnia działanie lewodopy. Dlatego może zająć konieczność zmniejszenia łącznej dawki dobowej produktu leczniczego Lecigon średnio o 20-35% w porównaniu z poprzednią dawką lewodopy i karbidopy bez inhibitorów katecholo-O-metylotransferazy (ang. *Catechol-O-Methyl Transferase*, COMT). Ponieważ wpływ entakaponu na lewodopę zależy od dawki, oczekuje się większego zmniejszenia dawki u pacjentów otrzymujących duże dawki.

Początkowe ustawienie dawki jest oparte na dobowej dawce lewodopy przyjmowanej przez pacjenta. Wielkość dawki porannej powinna być taka sama, jak poprzednia poranna dawka lewodopy, aby jak najszybciej osiągnąć terapeutyczne stężenie w osoczu, plus objętość wymagana do napełnienia zgłębnika. Ciągłą dawkę podtrzymującą należy wyliczyć na podstawie dobowej dawki lewodopy przyjmowanej przez pacjenta (z wyłączeniem dawki porannej) i początkowo zmniejszyć do 65% poprzedniej dobowej dawki lewodopy. Dawki są następnie stopniowo zwiększane w zależności od objawów klinicznych, aż do uzyskania pożądanego efektu.

Przykład ustawienia dawki początkowej przed jej dostosowaniem:

Poprzednia łączna dobową dawką lewodopy: 1360 mg

Poprzednia poranna dawka lewodopy: 100 mg

Poprzednia dobową dawką lewodopy (z wyłączeniem dawki porannej): 1260 mg/dobę

Dawka poranna: 100 mg

Co odpowiada objętości: $100 \text{ mg} + 20 \text{ mg/mL} = 5 \text{ mL}$

Łączna dawka poranna: $5 \text{ mL} + 3 \text{ mL}$ (objętość do napełnienia zgłębnika) = 8 mL

Ciągła dawka podtrzymująca: 1260 mg/dobę

Ciągła dawka podtrzymująca zredukowana do 65%: $1260 \text{ mg/dobę} \times 0,65 = 819 \text{ mg/dobę}$

Dawka na godzinę (obliczona na podstawie 16 godzin podawania dziennie): $819 \text{ mg}/16 \text{ godzin} = 51 \text{ mg/godzinę}$

Co odpowiada godzinowemu natężeniu przepływu: $51 \text{ mg/godzinę}/20 \text{ mg/mL} = 2,5\text{-}2,6 \text{ mL/godzinę}$

Dostosowanie dawki podczas zmiany z lewodopy i benserazydu na produkt leczniczy Lecigon

Entakapon zwiększa biodostępność lewodopy ze standardowych produktów lewodopy i benserazydu nieco bardziej (5-10%) niż w przypadku standardowych produktów lewodopy i karbidopy. Nie badano zmiany z lewodopy i benserazydu na produkt leczniczy Lecigon.

Dostosowanie dawki podczas zmiany z lewodopy, karbidopy i entakaponu na produkt leczniczy Lecigon

Początkowe ustawienie dawki jest oparte na dobowej dawce lewodopy przyjmowanej przez pacjenta. Początkowa wielkość dawki porannej powinna być taka sama, jak poprzednia poranna dawka lewodopy plus objętość wymagana do napełnienia zgłębnika. Ciągłą dawkę podtrzymującą przelicza się 1:1 i oblicza na podstawie dobowej dawki lewodopy przyjmowanej przez pacjenta (z wyłączeniem dawki porannej). Dawki są następnie stopniowo zwiększane w zależności od objawów klinicznych, aż do uzyskania pożądanego efektu.

Nie badano zmiany z leczenia skojarzonego lewodopą, inhibitorem DDC i tolkaponem na produkt leczniczy Lecigon.

Zmiana z leczenia skojarzonego lewodopą/karbidopą i agonistą dopaminy na produkt leczniczy Lecigon

Podczas zmiany z leczenia agonistą dopaminy na monoterapię produktem leczniczym Lecigon, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia objawów odstawienia agonisty dopaminy i unikać nagłego odstawienia agonisty dopaminy.

Monitorowanie leczenia

Po początkowym zwiększeniu dawki dawka poranna i dawka podtrzymująca są modyfikowane w ciągu kilku tygodni.

Produkt leczniczy Lecigon jest początkowo podawany w monoterapii. W razie potrzeby można jednocześnie stosować inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu choroby Parkinsona (jednoczesne leczenie choroby Parkinsona, patrz także punkty 4.3 i 4.5). W przypadku przerwania lub zmiany leczenia innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona może zajść konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego Lecigon.

Nagłe pogorszenie odpowiedzi na leczenie z nawracającymi fluktuacjami ruchowymi powinno wzbudzić podejrzenie, że zgłębnik wprowadzony do dwunastnicy lub jelita czczego uległ przemieszczeniu do żołądka. Lokalizację zgłębnika należy określić w badaniu RTG. Jeśli pozycja jest nieprawidłowa, koniec zgłębnika należy przenieść do dwunastnicy lub górnego odcinka jelita czczego.

Leczenie związane z otępieniem

W przypadku podejrzenia lub rozpoznania otępienia ze zmniejszonym progmem dezorientacji pompa powinna być obsługiwana wyłącznie przez personel medyczny lub opiekuna.

Nadużywanie produktu leczniczego

Jeśli zachodzi podejrzenie o nadużywanie produktu leczniczego, pompa używana do podawania produktu leczniczego Lecigon (Crono LECIG) jest wyposażona w funkcję blokady. Ta funkcja uniemożliwia pacjentowi zmianę ustawień pompy.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ma odpowiedniego zastosowania produktu leczniczego Lecigon u dzieci i młodzieży we wskazaniu zaawansowana choroba Parkinsona z ciężkimi fluktuacjami ruchowymi oraz hiperkinezą lub dyskinezą.

Osoby w podeszłym wieku

Stosowanie lewodopy, karbidopy i entakaponu u pacjentów w podeszłym wieku oparte jest na rozległych doświadczeniach. Dawki dla wszystkich pacjentów, w tym dla osób w podeszłym wieku, są dostosowywane indywidualnie poprzez ich zwiększenie.

Zaburzenia czynności wątroby

Dawkowanie produktu leczniczego Lecigon jest dostosowywane indywidualnie poprzez zwiększenie do dawki zapewniającej optymalny efekt (co odpowiada indywidualnie zoptymalizowanej ekspozycji w osoczu na lewodopę, karbidopę i entakapon). W związku z tym, wpływ zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na lewodopę, karbidopę i entakapon jest brany pod uwagę przy ustalaniu dawki. Eliminacja entakaponu jest zmniejszona u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Nie należy stosować produktu leczniczego Lecigon u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Dawkowanie produktu leczniczego Lecigon jest dostosowywane indywidualnie poprzez zwiększenie do dawki zapewniającej optymalny efekt (co odpowiada indywidualnie zoptymalizowanej ekspozycji w osoczu na lewodopę, karbidopę i entakapon). W związku z tym, przy ustalaniu dawki bierze się pod uwagę wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na lewodopę, karbidopę i entakapon. Zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę entakaponu. Brak specjalnych badań farmakokinetycznych dotyczących lewodopy i karbidopy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 5.2).

Przerwanie leczenia

Leczenie produktem leczniczym Lecigon można przerwać w dowolnym momencie, usuwając zgłębnik i pozostawiając ranę do zagojenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w przypadku konieczności nagłego zmniejszenia dawki lub konieczności przerwania leczenia produktem leczniczym Lecigon, zwłaszcza jeśli pacjent przyjmuje leki przeciwpyschotyczne (patrz punkt 4.4).

W przypadku przerwania leczenia pacjent powinien otrzymać leczenie alternatywne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lecigon to żel do ciągłego podawania dojelitowego (do dwunastnicy lub górnego odcinka jelita czczego). Do podawania produktu leczniczego Lecigon można stosować wyłącznie pompę Crono LECIG (CE 0476). **Do przenośnej pompy dołączona jest instrukcja obsługi.**

Przed wykonaniem przezskórnej gastrostomii endoskopowej z założeniem na stałe zgłębnika do jelita czczego (PEG-J) należy rozważyć założenie tymczasowego zgłębnika nosowo-dwunastniczego lub nosowo-jelitowego w celu ustalenia, czy pacjent reaguje korzystnie na tę metodę leczenia. W przypadkach, gdy lekarz uzna, że ocena ta nie jest konieczna, można odstąpić od fazy próby z użyciem zgłębnika nosowo-jelitowego i rozpocząć leczenie bezpośrednio, zakładając zgłębnik PEG-J.

W przypadku długotrwałego podawania, żel należy podawać za pomocą przenośnej pompy bezpośrednio do dwunastnicy lub górnego odcinka jelita czczego przez zgłębnik założony na stałe podczas przezskórnej gastrostomii endoskopowej. Zgłębnik ten składa się z zewnętrznego zgłębnika przezbrzusznego oraz zgłębnika wewnętrznego. Alternatywnie, można rozważyć radiologiczną gastrojejunostomię, jeśli z jakiegokolwiek przyczyny przeprowadzenie przezskórnej gastrostomii endoskopowej nie jest odpowiednie. Zabieg chirurgiczny i modyfikację dawki należy przeprowadzić we współpracy z kliniką neurologii.

Wymiana wkładu

Aby użyć nowego wkładu, należy umieścić go w przenośnej pompie, a system podłączyć do zgłębnika w celu podania, zgodnie z instrukcją.

Wkład jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku i nie powinien być używany dłużej niż 24 godziny.

Pompę dozującą z zainstalowanym wkładem można nosić na ciele do 16 godzin. Podczas leczenia w ciągu nocy pompy nie należy nosić na ciele, ale można ją np. ustawić na stoliku nocnym.

Po otwarciu wkładu można używać do następnego dnia, tj. do 24 godzin od pierwszego otwarcia. Wkład jest usuwany z pompy po 24 godzinach użytkowania lub po wyczerpaniu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Pod koniec terminu ważności żel może stać się lekko żółty lub czerwony. Nie wpływa to na stężenie leku ani na efekty leczenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jaskra z wąskim kątem przesączania.
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ostry udar mózgu.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Podawanie nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A jest przeciwwskazane podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon. Te inhibitory należy odstawić co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lecigon. Produkt leczniczy Lecigon można podawać jednocześnie z zalecaną dawką inhibitora MAO o selektywnym działaniu względem MAO typu B (np. chlorowodorkiem selegiliny) (patrz punkt 4.5).
- Stany, w których przeciwwskazane jest stosowanie leków adrenergicznych, np. guz chromochłonny, nadczynność tarczycy i zespół Cushinga.
- Przebyty złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS) i (lub) bezurazowy rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza).
- Podejrzane, niezdiagnozowane zmiany skórne lub czerniak w wywiadzie (lewodopa może aktywować czerniaka złośliwego).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Lecigon nie jest zalecany do stosowania w leczeniu polekowych reakcji pozapiramidowych.

Produkt leczniczy Lecigon należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego lub płuc, astmą oskrzelową, chorobami nerek, wątroby lub zaburzeniami hormonalnymi lub chorobą wrzodową żołądka lub drgawkami w wywiadzie.

U pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego, u których występują resztkowe zaburzenia rytmu wywodzące się z węzłów przedsionkowych lub komorowych, należy szczególnie uważnie monitorować czynność serca w okresie początkowej modyfikacji dawki.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym Lecigon powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia zmian psychicznych, depresji ze skłonnościami samobójczymi i innych poważnych zmian psychicznych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z psychozą w przeszłości lub obecnie.

Jednoczesne podawanie leków przeciwpsychotycznych o właściwościach blokujących receptory dopaminy, zwłaszcza antagonistów receptora D₂, należy prowadzić z zachowaniem ostrożności, a pacjenta należy uważnie obserwować pod kątem utraty działania przeciwko chorobie Parkinsona lub nasilenia objawów parkinsonizmu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z przewlekłą jaskrą z szerokim kątem przesączania mogą być leczeni produktem leczniczym Lecigon z zachowaniem ostrożności, pod warunkiem, że ciśnienie wewnątrzgałkowe jest dobrze kontrolowane, a występujące zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjenta są dokładnie monitorowane.

Produkt leczniczy Lecigon może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne. Dlatego produkt leczniczy Lecigon należy podawać ostrożnie pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.5).

Substancje czynne produktu leczniczego Lecigon były powiązane z przypadkami senności i epizodami nagłego zasypiania u pacjentów z chorobą Parkinsona. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Po nagłym odstawieniu leków przeciw chorobie Parkinsona zgłaszano zespół objawów przypominający złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS), w tym sztywność mięśni, podwyższoną temperaturę ciała, zmiany psychiczne (np. pobudzenie, dezorientacja, śpiączka) i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy. U pacjentów z chorobą Parkinsona rzadko obserwowano rabdomiolizę wtórną do NMS lub ciężkich dyskinez. Od momentu wprowadzenia entakaponu do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki NMS, zwłaszcza po nagłym zmniejszeniu dawki lub odstawieniu entakaponu i innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych o działaniu dopaminergicznym. W przypadku zmniejszenia dawki produktu leczniczego Lecigon lub nagłego przerwania leczenia należy uważnie obserwować pacjentów, zwłaszcza jeśli pacjent otrzymuje również leki przeciwpsychotyczne/neuroleptyki.

Pacjentów należy systematycznie obserwować, czy występuje u nich rozwój zaburzeń kontroli impulsów. Pacjentów i opiekunów należy poinformować, że u pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Lecigon, mogą wystąpić behawioralne objawy zaburzeń kontroli impulsów, w tym patologiczna skłonność do hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się i kompulsywne jedzenie. W przypadku wystąpienia takich objawów zaleca się dokonanie oceny prowadzonego leczenia.

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że pacjenci z chorobą Parkinsona są narażeni na podwyższone ryzyko rozwoju czerniaka niż populacja ogólna. Nie jest jasne czy obserwowane podwyższone ryzyko było spowodowane chorobą Parkinsona, czy innymi czynnikami, takimi jak leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona. Dlatego zaleca się pacjentom i ich opiekunom regularną obserwację zmian czerniakowych podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon. Najlepiej gdyby okresowe badania skóry wykonywane były przez odpowiednio wykwalifikowaną osobę (np. dermatologa).

Jeżeli konieczne jest zastosowanie znieczulenia ogólnego, leczenie produktem leczniczym Lecigon można kontynuować dopóki pacjentowi wolno będzie przyjmować płyny i produkty lecznicze drogą doustną. W przypadku konieczności tymczasowego przerwania leczenia stosowanie produktu leczniczego Lecigon w takiej samej dawce jak poprzednio można wznowić, gdy tylko dozwolone będzie doustne przyjmowanie płynów.

Może zająć konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego Lecigon, aby uniknąć dyskinez wywołanych przez lewodopę.

Podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Lecigon zaleca się okresową kontrolę czynności wątroby, układu krwiotwórczego, układu sercowo-naczyniowego i nerek.

Produkt leczniczy Lecigon zawiera hydrazynę, produkt rozkładu karbidopy, który może być genotoksyczny i prawdopodobnie rakotwórczy. Średnia zalecana dawka dobową produktu leczniczego Lecigon to 46 mL (co odpowiada 1,6 mg hydrazyny/dobę), a maksymalna zalecana dawka dobową produktu leczniczego Lecigon to 100 mL (co odpowiada maksymalnie 3,5 mg hydrazyny/dobę). Kliniczne znaczenie tej ekspozycji na hydrazynę nie jest znane.

Przebyta operacja w okolicy nadbrzusza może prowadzić do trudności w wykonaniu gastrostomii lub jejunostomii.

Zgłaszane powikłania w przypadku lewodopy i (lub) karbidopy w badaniach klinicznych i obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu obejmują ropień, bezoar, niedrożność jelit, nadżerkę lub wrzód w miejscu wszczepienia implantu, krwotok jelitowy, niedokrwienie jelit, niedrożność jelit, perforację jelit, wgłobienie, zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc (w tym zachłystowe zapalenie płuc), odmę otrzewnową, pooperacyjne zakażenie rany i posocznicę. Bezoary to zalegające w przewodzie pokarmowym złogi niestrawnego materiału (np. niestrawne włókna warzywne lub owocowe). Bezoar wokół końca zgłębnika wprowadzonego do jelita czczego może służyć jako punkt wyjścia do rozwoju niedrożności lub wgłobienia jelita. Większość bezoarów występuje w żołądku, ale można je również spotkać w innych częściach przewodu pokarmowego. Objawem wyżej wymienionych powikłań może być ból brzucha. Niektóre z tych zdarzeń mogą skutkować poważnymi następstwami, takimi jak zabieg chirurgiczny lub zgon. Pacjentom należy zalecić, aby poinformowali lekarza, jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy związane z powyższymi zdarzeniami.

Zmniejszona zdolność obsługi systemu (pompy, zgłębników) może prowadzić do wystąpienia powikłań. W takich przypadkach opiekun (np. pielęgniarka, pomoc pielęgniarska lub bliski krewny) powinien pomagać pacjentowi.

Nagle lub stopniowe nasilenie bradykinezy może wskazywać na niedrożność systemu zgłębnika z dowolnego powodu i wymaga zbadania.

Utrata masy ciała jest związana z substancjami czynnymi produktu leczniczego Lecigon, dlatego opiekunowie powinni być świadomi możliwości utraty wagi. Zaleca się monitorowanie masy ciała, aby uniknąć znacznej utraty wagi. Dotyczy to w szczególności pacjentów z biegunką. U pacjentów z biegunką zaleca się kontrolowanie masy ciała w celu uniknięcia potencjalnego nadmiernego zmniejszenia masy ciała. Przedłużająca się lub uporczywa biegunka, która pojawia się podczas stosowania entakaponu, może być objawem zapalenia jelita grubego. W przypadku przedłużającej się lub uporczywej biegunki należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia oraz wykonania badań.

W razie potrzeby zastąpienie produktu leczniczego Lecigon lewodopą oraz inhibitorem DDC bez entakaponu lub innym lekiem dopaminergicznym należy wykonywać powoli. Może być konieczne zwiększenie dawki lewodopy.

W przypadku pacjentów, u których występuje postępujący jadłowstręt, osłabienie i utrata masy ciała w stosunkowo krótkim czasie, należy rozważyć ogólne badanie lekarskie, w tym ocenę czynności wątroby.

Lewodopa i karbidopa mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki, gdy do badania ciał ketonowych w moczu używany jest test paskowy, a przygotowanie próbki moczu nie wpływa na tę reakcję. Stosowanie metod z użyciem oksydazy glukozowej może dawać fałszywie ujemne wyniki wskazujące na glikozurię.

Zespół dysregulacji dopaminergicznej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) to uzależnienie powodujące stosowanie nadmiernych ilości produktu przez niektórych pacjentów leczonych lewodopą i karbidopą. Przed rozpoczęciem leczenia należy ostrzec pacjentów i opiekunów o potencjalnym ryzyku wystąpienia DDS (patrz także punkt 4.8).

Jeśli podejrzewa się nadużywanie produktu leczniczego, pompa używana do podawania produktu leczniczego Lecigon (Crono LECIG) jest wyposażona w funkcję blokady.

U pacjentów leczonych żelem dojelitowym Duodopa (zawierającym lewodopę z karbidopą) notowano polineuropatię. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lecigon należy określić, czy u pacjenta w przeszłości występowały objawy polineuropatii oraz znane czynniki ryzyka, a następnie wykonywać badania okresowe.

Produkt leczniczy Lecigon zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu na 1 mL. Każdy wkład zawiera 166 mg sodu co odpowiada 8,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji z produktem leczniczym Lecigon. Następujące interakcje są znane w przypadku skojarzeń lewodopy i karbidopy oraz entakaponu, lewodopy i karbidopy.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Lecigon z następującymi produktami leczniczymi:

Leki przeciwnadciśnieniowe

Objawowe niedociśnienie ortostatyczne występowało po dodaniu skojarzeń lewodopy oraz inhibitora dekarboksylazy w leczenia pacjentów otrzymujących już leki przeciwnadciśnieniowe. Może zajść konieczność modyfikacji dawki leku przeciwnadciśnieniowego.

Leki przeciwdepresyjne

Podawanie nieselektywnych inhibitorów MAO i selektywnych inhibitorów MAO typu A jest przeciwwskazane podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon. Leczenie tymi inhibitorami należy przerwać co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lecigon (patrz punkt 4.3).

Rzadko zgłaszano działania niepożądane, w tym nadciśnienie i dyskinezę, wynikające z jednoczesnego podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i produktów karbidopy i lewodopy.

Znaczna liczba pacjentów z chorobą Parkinsona była leczona skojarzeniem lewodopy, karbidopy, entakaponu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakodynamicznych. Należy jednak zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych z produktem leczniczym Lecigon.

Leki przeciwcholinergiczne

Leki przeciwcholinergiczne mogą działać synergistycznie z lewodopą, zmniejszając drżenie. Jednak stosowanie w skojarzeniu może zaostrzyć nieprawidłowe mimowolne ruchy. Leki przeciwcholinergiczne mogą osłabiać działanie lewodopy poprzez opóźnianie jej wchłaniania. Może zajść konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego Lecigon.

Inne leki przeciwko chorobie Parkinsona

Produkt leczniczy Lecigon może być stosowany jednocześnie z zalecaną dawką inhibitora MAO o selektywnym działaniu względem MAO typu B, np. chlorowodorkiem selegiliny. Jednoczesne stosowanie selegiliny i lewodopy oraz karbidopy było związane z ciężkim niedociśnieniem ortostatycznym. Dlatego w przypadku dodania selektywnego inhibitora MAO-B może zajść konieczność zmniejszenia dawki produktu leczniczego Lecigon.

Amantadyna i agoniści dopaminy, np. pirybedyl, działają synergistycznie z lewodopą i mogą nasilać działania niepożądane związane z lewodopą. Może zajść konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego Lecigon.

Inne produkty lecznicze

Antagoniści receptora dopaminy (niektóre leki przeciwpsychotyczne, np. pochodne fenotiazyny, butyrofenonu i risperidon oraz leki przeciwwymiotne, np. metoklopramid), benzodiazepiny, izoniazyd, fenytoina i papaweryna mogą osłabiać terapeutyczne działanie lewodopy. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów przyjmujących te produkty w skojarzeniu z produktem leczniczym Lecigon nie występuje utrata odpowiedzi terapeutycznej.

Sympatykomimetyki mogą nasilać sercowo-naczyniowe działania niepożądane związane z lewodopą.

Lewodopa tworzy chelat z żelazem w przewodzie pokarmowym, co prowadzi do zmniejszenia wchłaniania lewodopy. Dlatego produkt leczniczy Lecigon i doustne produkty żelaza należy przyjmować w odstępie co najmniej 2–3 godzin. Produkt żelaza można przyjmować np. przed snem, jeśli pacjent nie korzysta z pompy w nocy.

Ze względu na powinowactwo entakaponu do P450 2C9 w warunkach *in vitro* (patrz punkt 5.2), produkt leczniczy Lecigon może wpływać na produkty lecznicze, których metabolizm zależy od tego izoenzymu, np. S-warfaryny. Jednak, w badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników entakapon nie zmienił stężenia S-warfaryny w osoczu, podczas gdy pole powierzchni pod krzywą (ang. *Area Under the Curve*, AUC) dla R-warfaryny wzrosło średnio o 18% (90% przedział ufności: 11-26%). Wartości INR wzrosły średnio o 13% (90% przedział ufności: 6-19 %). Z tego względu, u pacjentów otrzymujących warfarynę zaleca się kontrolę INR na początku leczenia produktem leczniczym Lecigon.

Nie badano wpływu podawania leków zobojętniających kwas żołądkowy i produktu leczniczego Lecigon na biodostępność lewodopy.

Interakcje z pożywieniem

Ponieważ lewodopa konkuruje z niektórymi aminokwasami, wchłanianie lewodopy może być zaburzone u pacjentów będących na diecie wysokobiałkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak lub ograniczona liczba danych dotyczących stosowania lewodopy, karbidopy i entakaponu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produkt Lecigon nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Lewodopa i prawdopodobnie metabolity lewodopy przenikają do mleka ludzkiego. Udowodniono, że leczenie lewodopą hamuje laktację.

Nie wiadomo, czy karbidopa i entakapon lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie karbidopy i entakaponu do mleka matki, ale nie wiadomo, czy przenikają do mleka ludzkiego.

Brak wystarczających danych dotyczących wpływu lewodopy, karbidopy i entakaponu lub ich metabolitów na noworodki i niemowlęta. Dlatego podczas leczenia produktem leczniczym Lecigon należy unikać karmienia piersią.

Płodność

W badaniach przedklinicznych z użyciem karbidopy, lewodopy lub entakaponu jako pojedynczych substancji nie obserwowano żadnego niekorzystnego wpływu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u zwierząt z zastosowaniem skojarzenia lewodopy, karbidopy i entakaponu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Lecigon wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lewodopa, karbidopa i entakapon mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne i zawroty głowy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom leczonym produktem leczniczym Lecigon, u których występuje senność i (lub) epizody nagłego snu, należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów lub wykonywania czynności, które mogą narazić ich lub inne osoby na ryzyko poważnych obrażeń lub zgonu (np. obsługiwanie maszyn) do momentu ustąpienia takich nawracających epizodów i senności (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Oczekiwany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Lecigon ustalono w oparciu o dostępne dane pochodzące z badań klinicznych i doświadczeń w okresie po wprowadzeniu do obrotu lewodopy i karbidopy w żelu do podania dojelitowego oraz lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej.

Do działań niepożądanych związanych z lekiem, które występują często podczas stosowania lewodopy i karbidopy w postaci żelu do podania dojelitowego i które mogą w związku z tym występować podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon, należą nudności i dyskineza. Działania niepożądane związane z urządzeniem i zabiegiem, które występują często w przypadku stosowania lewodopy i karbidopy w postaci żelu do podania dojelitowego i które mogą w związku z tym występować podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon, obejmują bóle brzucha, powikłania związane z wprowadzeniem zgłębnika, nadmierne tworzenie ziarniny, rumień w miejscu nacięcia, pooperacyjne zakażenie rany, wydzielina po zabiegu, ból związany z zabiegiem oraz reakcję w miejscu nacięcia. Większość z tych działań niepożądanych zgłaszano na wczesnym etapie badań, po zabiegu przezskórnej gastrostomii endoskopowej, i występowały one w ciągu pierwszych 28 dni.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej są dyskinezy (dotyczące około 19% pacjentów); objawy ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności i biegunka (występujące u, odpowiednio, około 15% i 12% pacjentów); zaburzenia mięśni i tkanki łącznej (występujące u około 12% pacjentów); i nieszkodliwe zabarwienie moczu na kolor czerwonobrazowy (chromaturia) (występujące u około 10% pacjentów). W badaniach klinicznych z zastosowaniem doustnych produktów lewodopy, karbidopy i entakaponu lub entakaponu w skojarzeniu z lewodopą i inhibitorem DDC stwierdzono ciężkie działania niepożądane w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (niezbyt często) i obrzęku naczynioruchowego (rzadko). Ciężkie zapalenie wątroby, głównie z elementami cholestazy, rabdomioliza i złośliwy zespół neuroleptyczny mogą wystąpić po doustnym podaniu lewodopy, karbidopy i entakaponu, chociaż w badaniach klinicznych nie stwierdzono żadnego przypadku.

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne dotyczące produktu leczniczego Lecigon, w którym udział wzięło 11 pacjentów z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona. Działaniami niepożądanymi uważanymi za związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lecigon były: ból głowy, nudności i zawroty głowy. W tym dwudniowym badaniu nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych. Uważa się, że żadne działania niepożądane nie były związane z pompą podczas podawania produktu leczniczego Lecigon.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 poniżej podsumowano działania niepożądane związane z produktem leczniczym, wyrobem i zabiegiem, obserwowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu lewodopy, karbidopy w postaci żel do podania dojelitowego oraz lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej, zestawiając je według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

W przypadku lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 zebrano na podstawie badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i danych zebranych po wprowadzeniu entakaponu do obrotu w leczeniu skojarzonym z lewodopą i inhibitorem DDC.

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu lewodopy i karbidopy w postaci żelu do podania dojelitowego i (lub) lewodopy, karbidopy i entakaponu w postaci doustnej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<u>Działania niepożądane związane z lekiem</u>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	leukopenia, małopłytkowość		agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego					reakcja anafilaktyczna

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie masy ciała	zwiększone stężenie aminokwasów (zwiększone stężenie kwasu metylomalonowego), zwiększone stężenie homocysteiny we krwi, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie masy ciała, niedobór witaminy B6, niedobór witaminy B12			
Zaburzenia psychiczne	niepokój, depresja, bezsenność	koszmary senne, pobudzenie, dezorientacja, omamy, zaburzenia kontroli impulsów, zaburzenia psychotyczne, napady snu, zaburzenia snu	samobójstwo, dezorientacja, euforia, strach, zwiększone libido (patrz punkt 4.4) próba samobójcza/zachowania samobójcze	nietypowe myśli	zespół dysregulacji dopaminergicznej ^a
Zaburzenia układu nerwowego	dyskineza, choroba Parkinsona/zaostrenie parkinsonizmu (np. bradykineza)	zawroty głowy, dystonia, ból głowy, hipostezja, zjawisko on-off, parestezje, polineuropatia, senność, omdlenie, drżenie, hiperkineza	ataksja, drgawki,		złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia pamięci, demencja
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie	jaskra z zamkniętym kątem przesączania, kurcz powiek, podwójne widzenie, niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia serca		nieregularne tętno, choroba niedokrwienna serca inna niż zawał mięśnia sercowego (np. dusznica bolesna)	kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego		
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie ortostatyczne	nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	zapalenie żył		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, ból części ustnej gardła, zachłystowe zapalenie płuc	dysfonia	nieprawidłowy wzorzec oddychania	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, zaparcia, biegunka	powiększenie obwodu brzucha, ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku, niestrawność, dysfagia, wzdęcia, wymioty	zapalenie jelita grubego, krwotok z przewodu pokarmowego, nadmierne ślinienie się	bruksizm, ból języka, czkawka, zmiana zabarwienia śliny	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych		zapalenie wątroby głównie z elementami cholestazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		kontaktowe zapalenie skóry, nadmierna potliwość, świąd, wysypka	łysienie, rumień, pokrzywka, zmiany zabarwienia skóry, włosów, paznokci i potu	czerniak złośliwy (patrz punkt 4.3) obrzęk naczyńioruchowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni i tkanek oraz bóle mięśniowo-szkieletowe	bóle stawów, skurcze mięśni, ból szyi			rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	chromaturia	nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				priapizm	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, zaburzenia chodu, ból, obrzęk obwodowy	złe samopoczucie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	upadki				
Działania niepożądane związane z urządzeniem dozującym i zabiegiem					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	pooperacyjne zakażenie rany	zapalenie tkanki łącznej w miejscu nacięcia, zakażenie pozabiegowe	ropień pooperacyjny		posocznica
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha.	dyskomfort w jamie brzusznej, ból w nadbrzuszu, zapalenie otrzewnej, odma otrzewnowa	bezoar, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, niedokrwienie przewodu pokarmowego, niedrożność przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, krwotok z jelita cienkiego, wrzód jelita cienkiego, perforacja jelita grubego, wgłobienie		perforacja żołądka, perforacja przewodu pokarmowego, niedokrwienie jelita cienkiego, perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadmierne tworzenie ziarniny				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	powikłania związane z wprowadzeniem urządzenia ^b	przemieszczenie urządzenia, niedrożność urządzenia			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	rumień w miejscu nacięcia, wysięk po zabiegu, ból pozabiegowy, reakcja w miejscu zabiegu	powikłania związane ze stomią żołądkowo-jelitową, ból w miejscu nacięcia, pooperacyjna niedrożność jelit, powikłania pozabiegowe, dyskomfort pozabiegowy, krwotok pozabiegowy			

^a Zespół dysregulacji dopaminergicznej (ang. *Dopamine Dysregulation Syndrome*, DDS) to uzależnienie obserwowane u niektórych pacjentów leczonych lewodopą i karbidopą. Pacjenci z tym zespołem charakteryzują się kompulsywnym wzorcem nadużywania leku dopaminergicznego w dawkach wystarczających do kontroli objawów ruchowych, co w niektórych przypadkach może prowadzić do ciężkich dyskinez (patrz punkt 4.4).

^b Powikłanie związane z wprowadzeniem urządzenia było często zgłaszanym działaniem niepożądanym zarówno w przypadku zgłębnika nosowo-jelitowego, jak i PEG-J. To działanie niepożądane było zgłaszane jednocześnie z co najmniej jednym z następujących działań niepożądanych w przypadku zgłębnika nosowo-jelitowego: ból jamy ustnej i gardła, powiększenie obwodu brzucha, ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, ból, podrażnienie gardła, uraz przewodu pokarmowego, krwotok z przełyku, niepokój, dysfagia i wymioty. W przypadku PEG-J to działanie niepożądane zgłaszano jednocześnie z co najmniej jednym z następujących działań niepożądanych: ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, powiększenie obwodu brzucha, wzdęcia lub odma otrzewnowa. Inne działania niepożądane, które były zgłaszane razem z powikłaniami związanymi z wprowadzeniem urządzenia, obejmowały dyskomfort w jamie brzusznej, wrzód dwunastnicy, krwotok, nadżerkowe zapalenie dwunastnicy, nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, odmę otrzewnową i wrzód jelita cienkiego.

Przemieszczenie zgłębnika jelitowego do tyłu do żołądka lub niedrożność urządzenia prowadzi do ponownego pojawienia się fluktuacji ruchowych.

Następujące dodatkowe działania niepożądane obserwowano po podaniu lewodopy i karbidopy w postaci doustnej i sklasyfikowano je jako rzadkie (≥1/10 000 do <1/1000): niedokrwistość hemolityczna, szczękocisk, zespół Hornera, rozszerzenie źrenic, kryzys okulogiryczny i plamica Schönleina-Henocha. Następujące dodatkowe działanie niepożądane zgłaszano jako bardzo rzadkie (<1/10 000): agranulocytoza

Wyniki badań laboratoryjnych:

Podczas leczenia lewodopą i karbidopą zgłaszano następujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: zwiększone stężenie azotu mocznikowego, fosfatazy alkalicznej, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubiny, glukozy we krwi, kreatyniny, kwasu moczowego, dodatni odczyn Coombsa oraz zmniejszone stężenie hemoglobiny i hematokrytu. Zgłaszano obecność leukocytów, bakterii i krwi w moczu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wprowadzenie entakaponu do istniejącego leczenia lewodopą, inhibitorem DDC może spowodować początkowe zwiększenie aktywności dopaminergicznej (np. dyskineza, nudności i wymioty). Zmniejszenie dawki lewodopy zmniejsza nasilenie i częstość występowania tych reakcji dopaminergicznych.

Zaburzenia kontroli impulsów

U pacjentów leczonych agonistami dopaminy i (lub) innymi lekami dopaminergicznymi zawierającymi lewodopę, w tym produktem leczniczym Lecigon, może wystąpić kompulsywna skłonność do hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, napadowe objadanie się i kompulsywne jedzenie (patrz punkt 4.4).

Senność i nagłe napady snu

Entakapon w skojarzeniu z lewodopą był związany z sennością i nagłymi napadami snu u pacjentów z chorobą Parkinsona. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4 i 4.7).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Najbardziej widocznymi klinicznymi objawami przedawkowania lewodopy i karbidopy są dystonia i dyskineza. Kurcz powiek może być wczesnym objawem przedawkowania. Pirydoksyna nie przeciwdziała wpływowi produktu leczniczego Lecigon. Należy zastosować monitorowanie elektrokardiograficzne i uważnie obserwować pacjenta pod kątem rozwoju zaburzeń rytmu serca. W razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwarytmiczne. Należy wziąć pod uwagę możliwość przyjęcia przez pacjenta innych produktów leczniczych razem z produktem leczniczym Lecigon. Przydatność dializy w leczeniu przedawkowania nie jest znana.

Dane obejmują pojedyncze przypadki przedawkowania, w których największe zgłaszane dawki dobowe lewodopy i entakaponu w postaci doustnej wynosiły, odpowiednio, co najmniej 10 000 mg i 40 000 mg.

Ostre przedmiotowe i podmiotowe objawy w tych przypadkach obejmowały pobudzenie, splątanie, śpiączkę, bradykardię, częstoskurcz komorowy, oddech Cheyne'a-Stokesa, zmianę zabarwienia skóry, języka i spojówek oraz zmianę zabarwienie moczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwko chorobie Parkinsona, dopa i jej pochodne, kod ATC: N04BA03

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Lecigon to skojarzenie lewodopy, karbidopy jednowodnej i entakaponu (w stosunku 4:1:4) w postaci żelu do ciągłej infuzji dojelitowej w zaawansowanej postaci choroby Parkinsona z silnymi fluktuacjami ruchowymi i hiperkinezą lub dyskinezą.

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy objawy choroby Parkinsona są związane z brakiem dopaminy w ciele prążkowym. Dopamina nie przenika przez barierę krew-mózg.

Lewodopa, metaboliczny prekursor dopaminy, przenika przez barierę krew-mózg i łagodzi objawy choroby. Ponieważ lewodopa jest w znacznym stopniu metabolizowana obwodowo w tkankach, tylko niewielka część podanej dawki dociera do ośrodkowego układu nerwowego, kiedy lewodopa jest podawana bez inhibitorów enzymów metabolicznych.

Karbidopa jest obwodowym inhibitorem DDC, który ogranicza obwodowy metabolizm lewodopy do dopaminy, zwiększając tym samym dostępność lewodopy w mózgu. Kiedy dekarboksylacja lewodopy jest zmniejszona przez jednoczesne podawanie inhibitora DDC, można zastosować niższą dawkę lewodopy i zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych, takich jak nudności.

Kiedy dekarboksylaza jest hamowana przez inhibitor DDC, COMT staje się dominującym obwodowym szlakiem metabolicznym. Entakapon jest odwracalnym, swoistym i działającym głównie obwodowo inhibitorem COMT, przeznaczonym do jednoczesnego podawania z lewodopą. Entakapon zmniejsza klirens lewodopy z krwi, powodując zwiększenie AUC w profilu farmakokinetycznym lewodopy. W następstwie odpowiedź kliniczna na lewodopę jest przedłużona.

Infuzja dojelitowa pojedynczo testowanych dawek produktu leczniczego Lecigon utrzymuje stężenie lewodopy w osoczu na stałym poziomie w ramach indywidualnego okna terapeutycznego.

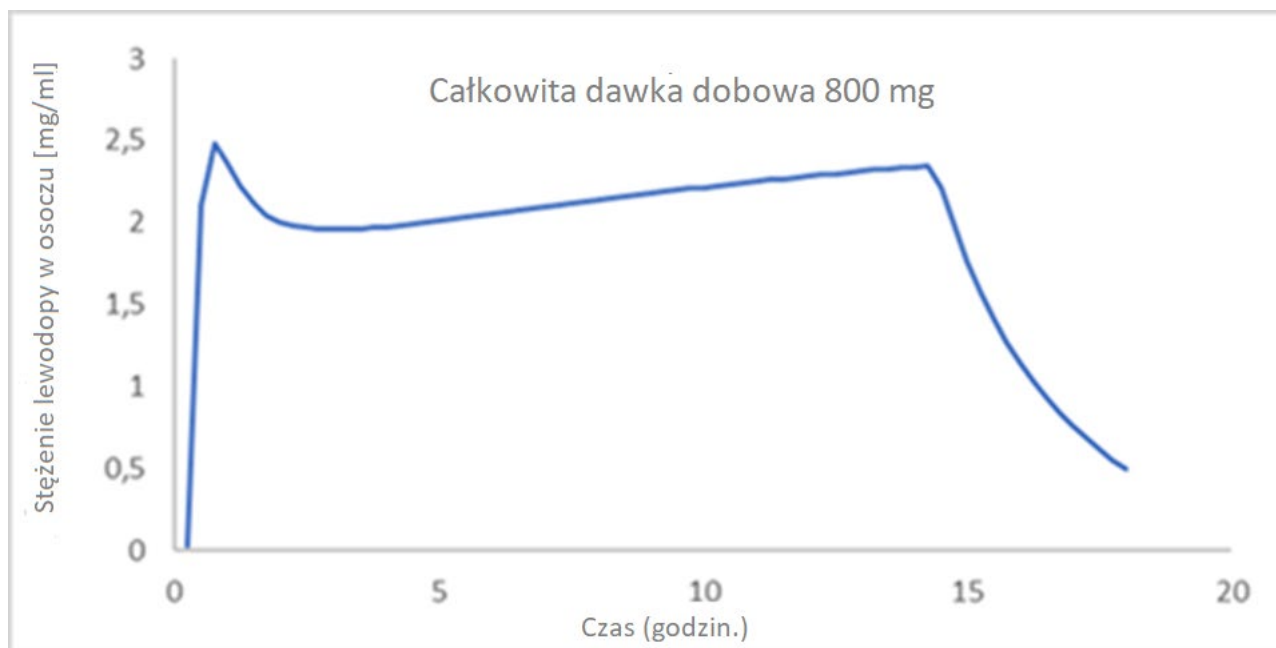
5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Lecigon jest podawany przez wprowadzony zgłębnik bezpośrednio do dwunastnicy lub górnego odcinka jelita czczego. Istnieją duże różnice między- i wewnątrzosobnicze dotyczące wchłaniania lewodopy, karbidopy i entakaponu. Zarówno lewodopa, jak i entakapon są szybko wchłaniane i wydalane. Karbidopa jest wchłaniana i wydalana nieznacznie wolniej niż lewodopa. Posiłki bogate w dużą ilość obojętnych aminokwasów mogą opóźniać i zmniejszać wchłanianie lewodopy. Pożywienie nie ma istotnego wpływu na wchłanianie entakaponu.

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym (n=11) w układzie naprzemiennym z zastosowaniem produktu leczniczego Duodopa jako leku porównawczego, dojelitowe podanie produktu leczniczego Lecigon szybko doprowadziło do uzyskania terapeutycznego stężenia lewodopy w osoczu. Porównywalne poziomy lewodopy utrzymywały się podczas infuzji zarówno w przypadku produktu leczniczego Lecigon, jak i Duodopa, jednak w ciągu dnia obserwowano stopniowe zwiększanie stężenia lewodopy w osoczu w przypadku produktu leczniczego Lecigon w porównaniu z produktem leczniczym Duodopa. Produkt leczniczy Lecigon miał statystycznie istotnie wyższą biodostępność lewodopy w porównaniu z produktem leczniczym Duodopa obliczoną podczas infuzji, $AUC_{0-14h}/dawkę$ (stosunek: 1,38; 95% przedział ufności [CI]: 1,26–1,51). Po zakończeniu infuzji poziom lewodopy szybko malał. Zmienność stężeń lewodopy w osoczu u poszczególnych osób była niewielka (13,8%) w ciągu 3 do 14 godzin od rozpoczęcia infuzji produktu leczniczego Lecigon.

Przykład oczekiwanego profilu stężenia w osoczu w funkcji czasu w przypadku stałej dawki podtrzymującej przedstawiono na Rysunku 1. W razie potrzeby można zastosować wiele dawek podtrzymujących w ciągu doby, okresu 24 godzin (opisanych w punkcie 4.2 Dawkowanie).



Rysunek 1: Przykład profilu stężenia lewodopy w osoczu w funkcji czasu dla łącznej dawki dobowej 800 mg lewodopy, przy dawce porannej (176 mg) i ciągłej dawce podtrzymującej (45 mg/godzinę) w ciągu dnia. (Symulacja z populacyjnego modelu farmakokinetyki, ang. pharmacokinetics, PK).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji zarówno lewodopy (0,36–1,6 l/kg mc.), jak i entakaponu (0,27 l/kg mc.) w stanie stacjonarym jest stosunkowo mała, natomiast dane dotyczące karbidopy nie są dostępne.

Lewodopa w niewielkim stopniu (około 10–30%) wiąże się z białkami osocza, a karbidopa w około 36%, natomiast entakapon w dużym stopniu (około 98%) — głównie z albuminami surowicy. W stężeniach terapeutycznych entakapon nie wpływa na inne substancje czynne silnie wiążące się z białkami (np. warfaryna, kwas salicylowy, fenylobutazon lub diazepam), ani też nie wpływa znacząco na działanie żadnej z tych substancji czynnych w stężeniach terapeutycznych lub wyższych.

Metabolizm i eliminacja

Lewodopa jest w znacznym stopniu metabolizowana do różnych metabolitów: główne szlaki metaboliczne to dekarboksylacja z dopadekarboksylazą (DDC) i O-metylacja z COMT.

Karbidopa jest metabolizowana do dwóch głównych metabolitów, które są wydalane przede wszystkim z moczem w postaci glukuronidów lub związków niesprzężonych. Karbidopa w postaci niezmienionej stanowi 30% całkowitej dawki wydalanej w moczu.

Entakapon jest metabolizowany prawie całkowicie, a metabolity są wydalane z moczem (10–20%) oraz żółcią i kałem (80–90%). Główny szlak metaboliczny to glukuronidacja entakaponu i jego aktywnego metabolitu, cis-izomeru. Cis-izomer stanowi około 5% całkowitej ilości w osoczu.

Całkowity klirens mieści się w zakresie 0,55–1,38 l/kg mc./godzinę w przypadku lewodopy i około 0,70 l/kg mc./godzinę w przypadku entakaponu. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 0,6–1,3 godziny dla lewodopy, 2–3 godziny dla karbidopy i 0,4–0,7 godziny dla entakaponu, gdy podawane są oddzielnie. Średni szacowany okres półtrwania lewodopy podczas leczenia produktem leczniczym Lecigon wynosił 2,0 godziny.

Dane z badań w warunkach *in vitro* z użyciem preparatów mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że entakapon hamuje cytochrom P450 2C9 (IC_{50} ok. 4 μ M). Entakapon miał niewielki lub hamujący wpływ na działanie innych typów izoenzymów P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A i CYP2C19) lub też nie miał takiego wpływu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Kiedy lewodopa jest podawana bez karbidopy i entakaponu, wchłanianie lewodopy jest większe, a eliminacja wolniejsza u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych. Jednak po podaniu lewodopy w skojarzeniu z karbidopą, wchłanianie lewodopy jest podobne u osób w podeszłym wieku i młodszych, jednak AUC jest nadal 1,5-razy większe u osób w podeszłym wieku ze względu na związane z wiekiem zmniejszenie aktywności i klirensu DDC. Nie ma istotnych różnic w wartości AUC dla karbidopy lub entakaponu między osobami młodszyimi (45–64 lat) i starszymi (65–75 lat).

Płeć

Biodostępność lewodopy jest znacznie większa u kobiet niż u mężczyzn, nawet w obecności entakaponu. Ta różnica wynika głównie z różnicy w masie ciała. Nie ma różnicy pomiędzy płciami pod względem biodostępności karbidopy lub entakaponu.

Zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm entakaponu jest spowolniony u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha), co prowadzi do zwiększenia stężenia entakaponu w osoczu zarówno w fazie wchłaniania, jak i w fazie eliminacji (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4). Nie ma specjalnych badań farmakokinetycznych dotyczących lewodopy i karbidopy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Niemniej jednak zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Lecigon u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Produktu leczniczego Lecigon nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na farmakokinetykę entakaponu. Brak specjalnych badań farmakokinetycznych dotyczących lewodopy i karbidopy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tradycyjne badania lewodopy, karbidopy i entakaponu, w których substancje te były badane pojedynczo lub w skojarzeniu, pod kątem badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, ogólnej toksyczności, genotoksyczności i rakotwórczości, nie wykazały żadnego szczególnego ryzyka dla ludzi.

W badaniach ogólnej toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek entakaponu, sądzono, że niedokrwistość jest prawdopodobnie spowodowana zdolnością entakaponu do tworzenia chelatu z żelazem. W związku z toksycznym wpływem entakaponu na reprodukcję, u królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodu i nieznaczne opóźnienie rozwoju układu kostnego po narażeniu układowym w terapeutycznym zakresie dawki.

Zarówno lewodopa, jak i skojarzenia karbidopy i lewodopy powodowały u królików trzewne i szkieletowe wady rozwojowe.

Hydrazyna jest produktem rozkładu karbidopy. W badaniach na zwierzętach hydrazyna charakteryzowała się znaczną toksycznością ogólnoustrojową, szczególnie w przypadku narażenia drogą wziewną. W badaniach tych wykazano, że hydrazyna jest hepatotoksyczna, działa toksycznie na OUN (choć nie opisywano tego po leczeniu doustnym) oraz jest genotoksyczna i rakotwórcza (patrz także punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karmeloza sodowa

Kwas solny rozcieńczony
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

26 tygodni.

Otwarty wkład: Zużyć natychmiast. Produkt może być używany do 24 godzin po wyjęciu z lodówki. Pompę dozującą z zainstalowanym wkładem można nosić na ciele do 16 godzin. Podczas leczenia w ciągu nocy pompy nie należy nosić na ciele, ale można ją np. ustawić na stoliku nocnym. Niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Instrukcje dotyczące przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

47 mL żelu we wkładzie z polipropylenu (PP). Szerszy koniec plastikowego wkładu zamknięty korkiem z gumy poliizoprenowej, pełniącym funkcję tłoka. Wąski wylot wkładu zamknięty nasadką koloru fioletowego typu ENFit z PP.

Pudełko tekturowe zawierające 7 wkładów.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Wkłady są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Otwartego wkładu nie wolno używać ponownie.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LobSor Pharmaceuticals AB
Kålsängsgränd 10 D
753 19 Uppsala,
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26859

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**