

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lecigimon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intestinální gel

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje levodopum 20 mg, carbidopum monohydricum 5 mg (odpovídá carbidopum anhydricum 4,6 mg) a entacaponum 20 mg.
47 ml (1 kazeta) obsahuje levodopum 940 mg, carbidopum monohydricum 235 mg a entacaponum 940 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Intestinální gel. pH 4,5 – 5,5
Žlutý nebo žlutočervený neprůhledný viskózní gel.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pokročilé Parkinsonovy nemoci, která je doprovázena těžkými motorickými fluktuacemi a hyperkinezi nebo dyskinezi, pokud dostupné kombinace perorálních antiparkinsonik neposkytují uspokojivé výsledky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka má být titrována tak, aby se dosáhlo optimální klinické odpovědi pro konkrétního pacienta, což znamená maximalizaci funkční „ON“ periody během dne minimalizací počtu a délky trvání „OFF“ period (bradykineze) a minimalizací „ON“ periody s omezující dyskinezi.

Celková denní dávka přípravku Lecigimon je složena ze tří individuálně přizpůsobených dávek: ranního bolusu, průběžné udržovací dávky a dalších bolusových dávek. Léčba je obvykle omezena na dobu, kdy je pacient bdělý. Přípravek Lecigimon lze podávat až 24 hod/den, je-li takové podání lékařsky odůvodněno. Maximální doporučená denní dávka je 100 ml (což odpovídá 2000 mg levodopy, 500 mg monohydrátu karbidopy a 2000 mg entakaponu – viz také bod 4.4).

Během udržovací fáze vykazuje plazmatická koncentrace oproti časovému profilu levodopy určité rozdíly, s postupným zvyšováním koncentrace levodopy v plazmě během dne, než bylo dříve pozorováno u intestinálního gelu s levodopou nebo karbidopou jednotlivě. Příklady koncentrace přípravku Lecigimon v plazmě oproti časovému profilu jsou uvedeny v bodě 5.2. V případě individuální potřeby je možné pumpu přeprogramovat až na tři udržovací dávky během dne (24hodinového intervalu). V případě dyskinezi vyskytujících se v pozdější denní dobu může být relevantní snížit dávku o 10 – 20 % uprostřed dne. Všechny udržovací dávky mají být titrovány až do dosažení požadovaného klinického účinku.

Funkce umožňující podat více udržovacích dávek může být také užitečná například u pacientů s přetrvávajícími dyskinezemi nebo ztuhlostí s opakovanou potřebou dalších dávek v druhé části dne nebo u pacientů s 24hodinovou léčbou, kteří potřebují snížení udržovací dávky během noci.

Ranní dávka

Ranní dávka je podávána pumpou, aby bylo rychle dosaženo terapeutické hladiny (během 30 minut). Dávka se upravuje v přírůstcích po 0,1 ml (2 mg). Celková ranní dávka je obvykle 5–10 ml, což odpovídá 100–200 mg levodopy. Celková ranní dávka nemá přesáhnout 15 ml (300 mg levodopy).

Kontinuální udržovací dávka

Kontinuální udržovací dávka je podávána pumpou, aby byla udržována terapeutická hladina. Udržovací dávka se upravuje v přírůstcích po 2 mg za hodinu (0,1 ml/h). Udržovací dávka je obvykle 0,7–5 ml za hodinu (15–100 mg levodopy za hodinu). Maximální doporučená denní dávka je 100 ml (2000 mg levodopy).

Další bolusové dávky

Podávají se podle potřeb pacienta, pokud se objeví hypokineze. Další dávka je obvykle menší než 3 ml, ale upravuje se individuálně. Ke zvýšení průběžné udržovací dávky se má přistoupit, pokud potřeba dalších jednorázových dávek přesáhne 5 dávek za den.

Titrace během převodu z kombinace levodopa/karbidopa na přípravek Lecigimon

Přípravek Lecigimon obsahuje entakapon, který zesiluje účinek levodopy. Proto může být nutné snížit celkovou denní dávku přípravku Lecigimon průměrně o 20-35 % oproti pacientově dřívější dávce levodopy a karbidopy bez inhibitorů COMT (katechol-O-methyltransferázy). Protože účinek entakaponu na levodopu závisí na dávce, očekává se u pacientů léčených vysokými dávkami větší snížení dávky.

Počáteční nastavení dávky závisí na celkové denní dávce, kterou pacient dostává. Velikost ranní dávky má být stejná jako dávka podaná předchozí den ráno, aby se co možná nejrychleji dosáhlo terapeutické plazmatické koncentrace, plus objem potřebný pro naplnění sondy. Průběžná udržovací dávka má vycházet z celkové denní dávky, kterou pacient dostává (kromě ranní dávky) a má být na počátku snížena na 65 % dávky levodopy z předchozího dne. Poté jsou dávky postupně titrovány podle klinických příznaků, až do dosažení požadovaného účinku.

Příklad nastavení úvodní dávky před titrací

Celková dávka levodopy v předchozím dni: 1360 mg

Ranní dávka levodopy v předchozím dni: 100 mg

Příjem levodopy v předchozím dni (kromě ranní dávky): 1260 mg/den

Ranní dávka: 100 mg

Odpovídající objem: $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Ranní dávka celkem: $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$ (objem pro naplnění sondy) = 8 ml

Kontinuální udržovací dávka: 1260 mg/den

Kontinuální udržovací dávka snižená na 65 %: $1260 \text{ mg/den} \times 0,65 = 819 \text{ mg/den}$

Příjem za hodinu (počítáno s 16 hodinami podávání za den): $819 \text{ mg} / 16 \text{ hodin} = 51 \text{ mg/hodinu}$

To odpovídá hodinovému průtoku $51 \text{ mg/hodinu} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5\text{--}2,6 \text{ ml/hod.}$

Titrace během převodu z kombinace levodopa/karbidopa na přípravek Lecigimon

Entakapon zvyšuje biologickou dostupnost levodopy ze standardních přípravků obsahujících kombinaci levodopa/benserazid o něco více (5-10 %), než je tomu u standardních přípravků obsahujících kombinaci levodopa/karbidopa. Přejít z kombinace levodopa/benserazid na přípravek Lecigimon nebyl hodnocen.

Titrace během převodu z kombinace levodopa/karbidopa/entakapon na přípravek Lecigimon

Při nastavování úvodní dávky se vychází z celkové denní dávky levodopy, kterou pacient dostává. Počáteční velikost ranní dávky má být stejná jako dávka podaná předchozí den ráno, plus objem

potřebný pro naplnění sondy. Průběžná udržovací dávka se převádí v poměru 1:1 a vychází z celkové denní dávky levodopy, kterou pacient dostává (kromě ranní dávky). Poté jsou dávky postupně titrovány podle klinických příznaků až do dosažení požadovaného účinku.

Převedení z kombinované léčby levodopou/inhibitorem DDC/tolkaponem na přípravek Lecigimon nebylo dosud hodnoceno.

Převedení z léčby agonisty dopaminu na přípravek Lecigimon

Při přecházení z léčby agonisty dopaminu na monoterapii přípravkem Lecigimon je třeba vzít v úvahu riziko příznaků z vysazení agonisty dopaminu a je třeba se vyvarovat náhlého ukončení léčby agonistou dopaminu.

Monitorování léčby

Po počáteční titraci se ranní dávka a udržovací dávka doladuje v průběhu několika týdnů. Lecigimon se zpočátku podává v monoterapii. V případě potřeby mohou být souběžně užívána další antiparkinsonika (souběžná léčba Parkinsonovy nemoci viz také body 4.3 a 4.5). Pokud je léčba jinými antiparkinsonika přerušena nebo změněna, může být nezbytné upravit dávky přípravku Lecigimon.

Náhlé zhoršení odpovědi na léčbu s opakujícími se motorickými fluktuacemi má vyvolat podezření na dislokaci duodenální/jejunální sondy do žaludku. Umístění sondy má být ověřeno rentgenem. Je-li poloha nesprávná, musí se konec sondy přemístit do duodena/horního jejunu.

Léčba v souvislosti s demencí

V případě podezření na demenci nebo diagnostikované demence se sníženým prahem zmatenosti má s pumpou manipulovat pouze zdravotnický pracovník nebo pečovatel.

Zneužití léčivého přípravku

V případě podezření na zneužití léčivého přípravku je pumpa (Crono LECIG) používaná spolu s přípravkem Lecigimon vybavena funkcí zámku. Tato funkce zabraňuje pacientovi měnit nastavení pumpy.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Neexistuje relevantní odůvodnění pro použití přípravku Lecigimon u pediatrické populace v indikaci pokročilé Parkinsonovy nemoci doprovázené těžkými motorickými fluktuacemi a hyperkinezi/dyskinezi.

Starší pacienti

S použitím kombinace levodopa/karbidopa/entakapon u starších pacientů jsou značné zkušenosti. Dávkování u všech pacientů včetně geriatrické populace se individuálně upravuje titrací.

Porucha funkce jater

Dávkování přípravku Lecigimon se upravuje individuálně titrací, aby bylo dosaženo optimálního účinku (který koresponduje s individuálně optimálně nastavenými plazmatickými hladinami levodopy, karbidopy a entakaponu). Tudiž je jakýkoli vliv poruchy funkce jater na expozici levodopy, karbidopy a entakaponu zohledněn během titrace dávky. Studie zaměřené na farmakokinetiku karbidopy a levodopy u pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Eliminace entakaponu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je snížena. Proto se u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater doporučuje dávku titrovat obzvlášť opatrně. Může být nutné dávku snížit (viz bod 5.2). Přípravek Lecigimon se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, viz bod 4.3.

Porucha funkce ledvin

Dávkování přípravku Lecigimon se upravuje individuálně titrací, aby bylo dosaženo optimálního účinku (který koresponduje s individuálně optimálně nastavenou plazmatickou expozicí levodopy,

karbidopy a entakaponu). Tudíž je jakýkoli vliv poruchy funkce ledvin na expozici levodopy, karbidopy a entakaponu zohledněn během titrace dávky. Porucha funkce ledvin nemá vliv na farmakokinetiku k entakaponu. Studie zaměřené na farmakokinetiku karbidopy a levodopy u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici. Proto se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů na dialýze doporučuje dávku titrovat obzvláště opatrně (viz bod 5.2).

Přerušování léčby

Léčba přípravkem Lecigimon může být kdykoli přerušena vyjmutím sondy a následným zhojením rány.

V případě náhlého snížení dávky, nebo pokud vyvstane nutnost léčbu přípravkem Lecigimon ukončit, je třeba pacienty pečlivě sledovat, obzvláště pokud jsou léčeni antipsychotiky, viz bod 4.4.

V případě ukončení terapie má pacient dostat alternativní léčbu.

Způsob podání

Lecigimon je gel pro kontinuální intestinální podání (podání do duodena nebo horního jejunum). Pro podávání přípravku Lecigimon smí být používána pouze pumpa Crono LECIG (CE 0476). **Návod s instrukcemi pro používání přenosné pumpy je dodáván spolu s pumpou.**

Ke zjištění, zda pacient uspokojivě odpovídá na tuto metodu léčby, je možné ještě před zavedením permanentní perkutánní endoskopické gastrostomie a umístěním jejunální sondy (PEG-J) zvážit zavedení dočasné nasoduodenální/nasojejunální sondy. V případech, kdy je ošetřující lékař přesvědčen, že toto posouzení není nutné, může nasojejunální testovací fázi vynechat a léčbu zahájit přímo zavedením PEG-J.

Při dlouhodobém podávání má být gel aplikován přenosnou pumpou přímo do duodena nebo do horního jejunum pomocí permanentní sondy. Ta je zavedena perkutánní endoskopickou gastrostomií s vnější transabdominální sondou a vnitřní intestinální sondou. Není-li perkutánní endoskopická gastrostomie z nějakého důvodu vhodná, je alternativním řešením radiologická gastrojejunostomie. Zavedení transabdominálního spojení a úprava dávky mají být prováděny ve spolupráci s neurologickou klinikou.

Výměna kazety

Novou kazetu je zapotřebí připojit k přenosné pumpě a systém napojit na sondu pro aplikaci přípravku, jak je uvedeno v příloženém návodu k použití.

Kazeta je určena pouze k jednorázovému použití a nesmí se používat déle než 24 hodin.

Dávkovací pumpu s vloženou kazetou je možné nosit na těle až 16 hodin. Během léčby přes noc pumpa nemá být na těle, je však možné ji odložit například na noční stolek.

Po otevření je možné kazetu používat i následující den, avšak nejdéle 24 hodin po prvním otevření. Kazeta se vyjme z pumpy po 24 hodinách používání, nebo pokud je její obsah vypotřebován, cokoli z toho nastane dříve.

Na konci doby použitelnosti může gel mírně zežloutnout/zčervenat. Tento jev neovlivňuje koncentraci léčivé látky nebo průběh léčby.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Glaukom s uzavřeným úhlem.
- Těžké srdeční selhání.
- Těžká srdeční arytmie.
- Akutní cévní mozková příhoda.
- Těžká porucha funkce jater.

- Užívání neselektivních inhibitorů MAO a selektivních inhibitorů MAO typu A je v kombinaci s přípravkem Lecigimon kontraindikováno. Podávání těchto inhibitorů musí být přerušeno minimálně dva týdny před zahájením léčby přípravkem Lecigimon. Přípravek Lecigimon smí být podáván současně se selektivními inhibitory MAO typu B (např. selegilin hydrochlorid) v dávkách doporučených výrobcem (viz bod 4.5).
- Onemocnění, při kterých jsou kontraindikovány adrenergní látky, jako je například feochromocytom, hypertyreóza a Cushingův syndrom.
- Neuroleptický maligní syndrom (NMS) a/nebo netraumatická rhabdomyolýza v anamnéze.
- Suspektní neurčené kožní léze nebo melanom v anamnéze (levodopa může aktivovat rozvoj maligního melanomu).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lecigimon se nedoporučuje k léčbě polékových extrapyramidových účinků.

Lecigimon se má podávat s opatrností pacientům s ischemickou chorobou srdeční, s těžkým kardiovaskulárním nebo pulmonálním onemocněním, bronchiálním astmatem, renálním, hepatálním nebo endokrinním onemocněním nebo s anamnézou žaludeční vředové choroby nebo konvulzí.

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu, kteří mají zbytkové atriální nodální nebo ventrikulární arytmie, má být pečlivě sledována srdeční činnost, a to zvláště v období počátečních úprav dávkování.

U všech pacientů léčených přípravkem Lecigimon má být pečlivě sledován rozvoj změn duševního stavu, deprese s tendencemi k sebevraždě a jiné závažné duševní změny. Pacienti s dřívější nebo současnou psychózou mají být léčeni s opatrností.

Současné podávání antipsychotik blokujících dopaminové receptory, zvláště antagonistů D₂ receptorů, má být prováděno opatrně a pacienti mají být pečlivě sledováni pro možnou ztrátu antiparkinsonického účinku nebo zhoršení parkinsonských příznaků, viz bod 4.5.

Pacienti s chronickým glaukomem s otevřeným úhlem mají být léčeni přípravkem Lecigimon s opatrností, pouze za předpokladu, že nitrooční tlak je dobře kontrolován a pacient je pečlivě monitorován pro možné změny nitroočního tlaku.

Přípravek Lecigimon může vyvolat ortostatickou hypotenzi. Proto má být podáván s opatrností pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky, které mohou způsobit ortostatickou hypotenzi, viz bod 4.5.

Léčivé látky v přípravku Lecigimon byly spojovány se somnolencí a epizodami náhlého nástupu spánku u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Proto je zapotřebí opatrnosti při řízení a obsluze strojů (viz bod 4.7 a 4.8).

Při náhlém vysazení antiparkinsonik byl hlášen komplex příznaků podobných neuroleptickému malignímu syndromu (NMS), včetně svalové rigidity, zvýšené tělesné teploty, mentálních změn (např. agitovanost, zmatenost, kóma) a zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy v séru. Jako následek neuroleptického maligního syndromu nebo těžké dyskineze byla u pacientů s Parkinsonovou nemocí vzácně pozorována rhabdomyolýza. Od uvedení entakaponu na trh byly hlášeny ojedinělé případy NMS, především po náhlém snížení dávky nebo po vysazení entakaponu a jiných současně podávaných dopaminergních léčivých přípravků. Proto při náhlém snížení dávky nebo přerušení léčby přípravkem Lecigimon mají být pacienti pečlivě sledováni, a to zvláště ti, kteří současně užívají antipsychotika/neuroleptika.

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku Lecigimon se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitěho a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, doporučuje se léčbu přehodnotit.

Epidemiologické studie prokázaly, že u pacientů s Parkinsonovou chorobou existuje vyšší riziko rozvoje melanomu než v obecné populaci. Není jasné, zda pozorované zvýšené riziko vzniká v důsledku Parkinsonovy choroby, nebo má jiné příčiny, např. přípravky užívané k léčbě Parkinsonovy choroby. Z tohoto důvodu jsou pacienti i ošetřovatelé poučeni o nutnosti pravidelného sledování pro možný výskyt melanomů u pacientů, kteří používají přípravek Lecigimon. V ideálním případě mají pacienti absolvovat pravidelné vyšetření kůže odborníkem s odpovídající specializací (např. dermatologem).

Je-li vyžadována celková anestezie, může léčba přípravkem Lecigimon pokračovat tak dlouho, dokud je pacient schopen přijímat tekutinu a léčivé přípravky ústy. Pokud musí být léčba dočasně zastavena, může být Lecigimon ve stejné dávce znovu nasazen, jakmile smí pacient přijímat tekutinu ústy.

Aby nevznikla dyskineze vyvolaná levodopou, může být zapotřebí snížit dávku přípravku Lecigimon.

Během delší léčby přípravkem Lecigimon jsou doporučovány pravidelné kontroly jaterních, hematopoetických, kardiovaskulárních a renálních funkcí.

Lecigimon obsahuje hydrazin, který je produktem štěpení karbidopy a může být genotoxický a možná kancerogenní. Průměrná doporučená denní dávka přípravku Lecigimon je 46 ml (odpovídá 1,6 mg hydrazinu/den), a maximální doporučená denní dávka přípravku Lecigimon je 100 ml (odpovídá maximálně 3,5 mg hydrazinu/den). Klinický význam expozice hydrazinu není znám.

Dřívější chirurgické zákroky v horní části břicha mohou způsobit obtíže při provádění gastrostomie nebo jejunostomie.

V klinických studiích a po uvedení na trh byly hlášeny komplikace léčby kombinací levodopa/karbidopa, které zahrnovaly tvorbu bezoárů, ileus, eroze/vředy v místě implantátu, intestinální krvácení, intestinální ischémii, obstrukci střeva, perforaci střeva, intususcepci, pankreatitidu, peritonitidu, pneumoperitoneum a pooperační rannou infekce. Bezoáry jsou zadržené shluky nestravitelných částí potravy (jako například nestrávené zbytky zeleniny nebo ovoce) v trávicím traktu. Bezoár v okolí horní části jejunální sondy může působit jako místo vzniku obstrukce střeva nebo intususcepce. Většina bezoárů se nachází v žaludku, ale bezoáry se také mohou vyskytovat kdekoli v průběhu celého střevního traktu. Příznakem výše zmíněných komplikací může být bolest břicha. Některé případy mohou mít závažné důsledky, jako je nutnost chirurgického výkonu a/nebo úmrtí. Pacientům je třeba zdůraznit, aby informovali svého ošetřujícího lékaře, pokud se u nich vyskytne některý z příznaků spojených s výše popsánými příhodami.

Snížená schopnost manipulace s aplikačním systémem (pumpa, sondy) může způsobit komplikace. Těmto pacientům má být poskytována ošetřovatelská pomoc (např. zdravotní sestra nebo blízký příbuzný).

Náhlé nebo postupné zhoršování bradykineze může být znamením obstrukce zařízení, ať už z jakýchkoli důvodů, a je nutné ho vyšetřit.

S léčivými látkami v přípravku Lecigimon bylo spojeno snížení tělesné hmotnosti, a proto mají být ošetřovatelé upozorněni na možnost poklesu tělesné hmotnosti pacienta. Doporučuje se sledovat tělesnou hmotnost, aby se předešlo případnému nadměrnému snížení tělesné hmotnosti. To se týká především pacientů s průjemem. Protrahovaný nebo přetrvávající průjem, objevující se během užívání entakaponu, může být příznakem kolitidy. V případě protrahovaného nebo přetrvávajícího průjmu je potřeba léčbu ukončit a zvážit příslušnou léčbu a vyšetření.

V nezbytných případech se má náhrada přípravku Lecigimon levodopou a inhibítorem DDC bez entakaponu či jinou dopaminergní léčbou provést pomalu. Může být nutné zvýšit dávku levodopy.

U pacientů s progresivní anorexií, astenií a úbytkem tělesné hmotnosti v relativně krátké době je nutno zvážit celkové lékařské vyšetření včetně vyšetření jaterních funkcí.

Levodopa/karbidopa může způsobit falešně pozitivní výsledky testu s diagnostickými proužky na přítomnost ketonů v moči, a tato reakce se nezmění převařením vzorku moči. Použití metod s glukózooxidázou může vést k falešně negativním výsledkům glykosurie.

Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha, která u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa vede k nadměrnému užívání přípravku. Před zahájením léčby mají být pacienti a jejich ošetřovatelé upozorněni na potenciální riziko vzniku DDS (viz také bod 4.8).

V případě podezření na zneužití léčivého přípravku je pumpa (Crono LECIG) používaná spolu s přípravkem Lecigimon vybavena funkcí zámku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí s přípravkem Lecigimon nebyly prováděny. U kombinací levodopa/karbidopa a levodopa/karbidopa/entakapon jsou obecně známy následující interakce.

Při používání přípravku Lecigimon současně s následujícími léčivými přípravky je třeba opatrnosti:

Antihypertenziva

Když byly kombinace levodopy s inhibitory dekarboxylázy přidány pacientům, kteří již užívali antihypertenziva, objevila se symptomatická posturální hypotenze. Může to vyžadovat úpravu dávkování antihypertenziva.

Antidepresiva

Současné podávání neselektivních inhibitorů MAO a selektivních inhibitorů MAO typu A a přípravku Lecigimon je kontraindikováno. Léčba těmito inhibitory musí být ukončena nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Lecigimon (viz bod 4.3).

Vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky zahrnující hypertenzi a dyskinezi v důsledku současného podávání tricyklických antidepresiv a přípravků obsahujících kombinaci levodopa/karbidopa.

Signifikantní počet pacientů s Parkinsonovou nemocí byl léčen kombinací levodopy, karbidopy, entakaponu a tricyklických antidepresiv, přičemž nebyly pozorovány žádné farmakodynamické interakce. Pokud jsou však antidepresiva užívána současně s přípravkem Lecigimon, je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Anticholinergika

Anticholinergika mohou působit synergicky s levodopou při snižování třesu. Současné užívání těchto látek však může zhoršit abnormální mimovolní pohyby. Anticholinergika mohou snížit účinky levodopy tím, že zpožďují její absorpci. Může být třeba upravit dávkování přípravku Lecigimon.

Jiná antiparkinsonika

Lecigimon může být užíván současně s doporučenými dávkami inhibitoru MAO, který je selektivním inhibitorem MAO typu B, např. selegilin hydrochlorid. Současné užívání selegilinu a kombinace levodopa/karbidopa bylo spojeno s těžkou ortostatickou hypotenzí. Pokud je do léčby přidán selektivní inhibitor MAO typu B, může být zapotřebí snížit dávku přípravku Lecigimon.

Amantadin a agonisté dopaminu jako je piribedil mají účinek synergický s levodopou a mohou zvyšovat nežádoucí účinky levodopy. Může být zapotřebí upravit dávku přípravku Lecigimon.

Další léčivé přípravky

Antagonisté dopaminových receptorů (některá antipsychotika, např. fenothiaziny, butyrofenony a risperidon, a antiemetika, např. metoklopramid), benzodiazepiny, isoniazid, fenytoin a papaverin

mohou snižovat terapeutický účinek levodopy. Pacienti užívající tyto léčivé přípravky spolu s přípravkem Lecigimon mají být pečlivě sledováni kvůli riziku ztráty terapeutické odpovědi.

Sympatomimetika mohou zvyšovat kardiovaskulární nežádoucí účinky levodopy.

Levodopa tvoří v gastrointestinálním traktu cheláty se železem, které snižují její vstřebávání. Proto mají být perorální přípravky obsahující železo a přípravek Lecigimon užívány v odstavu alespoň 2-3 hodin. Například, pokud pacient nepoužívá pumpu v noci, je možné užít přípravek obsahující železo před spaním.

S ohledem na afinitu entakaponu k cytochromu P450 2C9 *in vitro* (viz bod 5.2), může přípravek Lecigimon potenciálně interferovat s léčivými látkami, jako je například S-warfarin, jejichž metabolismus je závislý na tomto izoenzymu. Ve studiích na zdravých dobrovolnících však entakapon neměl vliv na plazmatické hladiny S-warfarinu, zatímco plocha pod křivkou (AUC) R-warfarinu se zvýšila v průměru o 18 % (90% CI: 11-26 %). Hodnoty INR se zvýšily v průměru o 13 % (90% CI: 6-19 %). Proto se u pacientů užívajících warfarin doporučuje na počátku léčby přípravkem Lecigimon kontrola INR.

Vliv podávání antacid a přípravku Lecigimon na biologickou dostupnost levodopy nebyl hodnocen.

Interakce s jídlem

Protože je levodopa kompetitivní s určitými aminokyselinami, může být její vstřebávání narušeno u pacientů s dietou bohatou na proteiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné nebo jen velmi omezené údaje o podávání kombinace levodopa/karbidopa/entakapon těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly u jednotlivých látek reprodukční toxikologické účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Přípravek Lecigimon se nedoporučuje během těhotenství ani u žen ve fertilním věku nepoužívajících antikoncepci, pokud přínos pro matku nepřevažuje nad možnými riziky pro plod.

Kojení

Levodopa a případně i metabolity levodopy jsou vylučovány do mateřského mléka. Existují důkazy o tom, že laktace je během léčby levodopou potlačena.

Není známo, jsou-li karbidopa a entakapon nebo jejich metabolity vylučovány do mateřského mléka u člověka. Studie na zvířatech však vylučování karbidopy a entakaponu do mateřského mléka prokázaly.

Existují pouze omezené údaje o účincích kombinace levodopa/karbidopa/entakapon nebo jejich metabolitů u novorozenců/kojenců. V průběhu léčby přípravkem Lecigimon je třeba se vyvarovat kojení.

Fertilita

V preklinických studiích s levodopou, karbidopou a entakaponem nebyly pro jednotlivé látky pozorovány žádné nežádoucí účinky ovlivňující fertilitu. Studie hodnotící fertilitu u zvířat nebyly u kombinace levodopy s karbidopou a entakaponem prováděny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lecigimon může mít značný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Levodopa, karbidopa a entakapon mohou vyvolat ortostatickou hypotenzi a závratě. Proto má být řízení a obsluha strojů vykonávána s opatrností.

Pacienti léčení přípravkem Lecigimon, kteří trpí somnolencí a/nebo epizodami náhlého nástupu spánku, musí být poučeni, aby neřídili motorová vozidla a zdrželi se aktivit, které mohou při zhoršené bdělosti mohou jim nebo ostatním přivodit vážné poranění nebo smrt (např. obsluha strojů), a to až do doby, než takové opakované příhody a somnolence vymizí, viz také bod 4.4 a 4.8.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Očekávaný bezpečnostní profil přípravku Lecigimon vychází z údajů dostupných z klinických studií a po uvedení kombinace levodopa/karbidopa ve formě intestinálního gelu a kombinace levodopa/karbidopa/entakapon v perorální formě na trh.

Nežádoucí účinky související s léčivým přípravkem, které se často vyskytují u intestinálního gelu obsahujícího kombinaci levodopa/karbidopa a tudíž by se mohly vyskytnout i u přípravku Lecigimon, zahrnují nauzeu a dyskinézi. Nežádoucí účinky spojené se systémem a aplikací přípravku, které se často vyskytují u intestinálního gelu obsahujícího levodopu/karbidopu a tudíž by se mohly vyskytnout i u přípravku Lecigimon, zahrnují bolest břicha, komplikace při zavedení sondy, tvorbu nadbytečné granulární tkáně, erytém v místě incize, pooperační infekci rány, sekreci po výkonu, bolest spojenou se zákrokem a lokální reakce v místě incize. Většina těchto nežádoucích účinků byla hlášena v počáteční fázi studií, následně po zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie, a vyskytovala se v průběhu prvních 28 dní.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky kombinace levodopa/karbidopa/entakapon jsou dyskinéze (postihují přibližně 19 % pacientů); gastrointestinální symptomy včetně nauzey (postihují přibližně 15 % pacientů) a průjmu (postihuje přibližně 12 % pacientů); bolesti svalů a poruchy pojivové tkáně (postihují přibližně u 12 % pacientů); a neškodné červenohnědé zbarvení moči (chromaturie) (postihuje přibližně 10 % pacientů). V klinických studiích s perorální kombinací levodopa/karbidopa/entakapon nebo entakaponem v kombinaci s levodopou/inhibitorem DDC byly zaznamenány příhody těžkého krvácení do gastrointestinálního traktu (méně časté) a angioedém (vzácné).

V souvislosti s perorální kombinací levodopa/karbidopa/entakapon se může vyskytnout závažná hepatitida s převážně cholestatickými znaky, rhabdomyolýza a neuroleptický maligní syndrom; v údajích z klinických studií však nebyl žádný takový případ identifikován.

Farmakokinetická studie s přípravkem Lecigimon zahrnovala 11 pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí. Nežádoucí účinky považované za související s přípravkem Lecigimon byly bolest hlavy, nauzea a závratě. V této 2denní studii nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Během podávání přípravku Lecigimon se neobjevily žádné nežádoucí účinky, které by souvisely s pumpou.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky související s přípravkem jako takovým, s operačním zákrokem a systémem k aplikaci přípravku pozorované v klinických studiích a po uvedení intestinálního gelu s kombinací levodopa/karbidopa a perorální formy kombinace levodopa/karbidopa/entakapon jsou uvedeny v tabulce 1.

Nežádoucí účinky kombinace levodopa/karbidopa/entakapon uvedené v tabulce 1 byly shromážděny v dvojité zaslepených klinických studiích a data pro entakapon v kombinaci s levodopou/inhibitorem DDC byla získána po uvedení na trh.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky intestinálního gelu s kombinací levodopa/karbidopa a/nebo perorální kombinace levodopa/karbidopa/entakapon z klinických studií a po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Nežádoucí účinky spojené s léčivou látkou					
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie	Leukopenie Trombocytopenie		Agranulocytóza
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení hladin aminokyselin (zvýšení kyseliny methylmalonové) Zvýšení hladiny homocysteinu v krvi Snížení chuti k jídlu Zvýšení tělesné hmotnosti Deficit vitamínu B6 Deficit vitamínu B12			
Psychiatrické poruchy	Obavy Úzkost Deprese Insomnie	Noční můry Agitovanost Stav zmatenosti Halucinace Impulzivní chování Psychotické poruchy Ataky spánku Poruchy spánku	Dokončená sebevražda Dezorientace Euforická nálada Strach Zvýšení libida (viz bod 4.4) Pokus o sebevraždu/ sebevražedné chování	Abnormální myšlení	Dopaminový dysregulační syndrom ^a
Poruchy nervového systému	Dyskineze Zhoršení Parkinsonovy choroby/ zhoršení parkinsonismu (např. bradykineze)	Závratě Dystonie Bolest hlavy Hypestézie On/off fenomén Parestézie Polyneuropatie, Somnolence Synkopa Třes Hyperkineze	Ataxie Konvulze		Neuroleptický maligní syndrom Porucha paměti Demence
Poruchy oka		Rozmazané vidění	Glaukom s uzavřeným úhlem Blefarospasmus Diplopie Optická ischemická		

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
			neuropatie		
Srdeční poruchy		Nepravidelná akce srdeční Ischemické onemocnění srdce jiné než infarkt myokardu (např. angina pectoris)	Palpitace Infarkt myokardu		
Cévní poruchy	Ortostatická hypotenze	Hypertenze Hypotenze	Flebitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe Orofaryngeální bolest Aspirační pneumonie	Dysfonie	Abnormální dýchání	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zácpa Průjem	Distenze břicha Bolest břicha Břišní diskomfort Sucho v ústech Dysgeusie Dyspepsie Dysfagie Flatulence Zvracení	Kolitida Gastrointestinální krvácení Hypersalivace	Bruxismus Glosodynie Škytavka Změna barvy slin	
Poruchy jater a žlučových cest			Abnormální výsledky funkčních testů jater		Hepatitida s převážně cholestatickými elementy
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Kontaktní dermatitida Hyperhidróza Pruritus Vyrážka	Alopecie Erytém Kopřivka Změna barvy kůže, vlasů, nehtů a potu	Maligní melanom (viz bod 4.3) Angioedém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest svalů a tkání a muskuloskeletální bolest	Artralgie Svalové spasmy Bolesti krku			Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie	Inkontinence moči Retence moči Infekce močových cest			
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Priapismus	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie Bolest na hrudi Únava Porucha chůze Bolest Periferní edém	Malátnost		
Poranění, otravy a procedurální	Pád				

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
komplikace					
<u>Nežádoucí účinky spojené se systémem k aplikaci a s jeho zavedením do organismu</u>					
Infekce a infestace	Pooperační infekce ran	Celulitida v místě incize Infekce po výkonu	Pooperační absces		
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Břišní diskomfort Bolest v epigastriu Peritonitida Pneumoperitoneum	Bezoár Ischemická kolitida Gastrointestinální ischemie Gastrointestinální obstrukce Pankreatitida Krvácení z tenkého střeva Vřed tenkého střeva Perforace tlustého střeva Intususcepce		Perforace žaludku Gastrointestinální perforace Ischemie tenkého střeva Perforace tenkého střeva
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Excesivní tvorba granulační tkáně				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Komplikace spojené se zavedením systému k aplikaci přípravku ^b	Dislokace systému k aplikaci přípravku Okluze systému k aplikaci přípravku			
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Erytém v místě incize Sekrece po výkonu Bolest spojená se zákrokem Reakce v místě výkonu	Komplikace gastrointestinostomie Bolest v místě incize Pooperační ileus Komplikace po výkonu Diskomfort po výkonu Krvácení po výkonu			

^a Dopaminový dysregulační syndrom (DDS) je návyková porucha pozorovaná u některých pacientů léčených kombinací karbidopa/levodopa. Dotčení pacienti vykazují kompulzivní vzorec zneužívání dopaminergních léků nadměrným používáním dávek neadekvátních pro kontrolu motorických symptomů, které mohou v některých případech vést k závažné dyskinezi (viz také bod 4.4).

^b Komplikace zavedení systému k aplikaci přípravku byly hlášeny poměrně často jak u nasojejunální sondy, tak u PEG-J. Tento nežádoucí účinek byl hlášen současně s jedním nebo více z následujících nežádoucích účinků, pozorovaných u nasojejunální sondy: bolest orofaryngu, břišní distenze, bolest břicha, břišní diskomfort, bolest, podráždění hrdla, gastrointestinální poranění, krvácení z jícnu,

úzkost, dysfagie a zvracení. U PEG-J sondy byl tento nežádoucí účinek hlášen s jedním nebo více z následujících nežádoucích účinků: bolest břicha, břišní diskomfort, břišní distenze, flatulence nebo pneumoperitoneum. Jiné nežádoucí účinky, které byly hlášeny současně s komplikacemi při zavedení systému k aplikaci přípravku, zahrnovaly břišní diskomfort, vřed duodena, krácení, erozivní duodenitidu, erozivní gastritidu, gastrointestinální krvácení, peritonitidu, pneumoperitoneum a vřed tenkého střeva.

Dislokace intestinální sondy zpět do žaludku a obstrukce sondy vede k navrácení výkyvů motoriky.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány s perorální kombinací levodopa/karbidopa a byly klasifikovány jako vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$): hemolytická anemie, trismus, Hornerův syndrom, mydriáza, okulogyrické krize a Hensch-Schönleinova purpura. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny velmi vzácně ($< 1/10\,000$): agranulocytóza

Laboratorní hodnoty:

Při léčbě kombinací levodopy s karbidopou byly hlášeny následující laboratorní odchylky: zvýšená hladina močoviny, alkalických fosfatáz, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubinu, krevního cukru, kreatininu, kyseliny močové, pozitivní Coombsův test a snížené hodnoty hemoglobinu a hematokritu. Byly hlášeny leukocyty, bakterie a krev v moči.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Přidání entakaponu k zavedené léčbě kombinací levodopa/inhibitor DDC může zapříčinit počáteční zvýšení dopaminergní aktivity (např. dyskineze, nauzea a zvracení). Snížení dávek levodopy vede ke snížení závažnosti a frekvence těchto dopaminergních reakcí.

Impulzivní poruchy

U pacientů léčených agonisty dopaminu a/nebo dopaminergními přípravky obsahujícími levodopu včetně přípravku Lecigimon, se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovité a nutkavé přejídání (viz bod 4.4).

Somnolence a náhlé ataky spánku

Entakapon v kombinaci s levodopou byl u pacientů s Parkinsonovou nemocí spojován s případy somnolence a epizodami náhlého nástupu spánku. Při řízení a obsluze strojů je tudíž zapotřebí opatrnosti (viz body 4.4 a 4.7).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nejvýznamnějšími klinickými příznaky předávkování kombinací levodopy s karbidopou je dystonie a dyskineze. Blefarospasmus může představovat časný příznak předávkování. Pyridoxin na zrušení působení přípravku Lecigimon neúčinkuje. Má se použít elektrokardiografické monitorování a pacient má být pečlivě sledován pro možnost rozvoje srdečních arytmií. Pokud je to potřebné, má být poskytnuta odpovídající antiarytmická léčba. Je třeba zvážit i možnost, že pacient užil spolu s přípravkem Lecigimon i další léčiva. Dosud nebyly hlášeny zkušenosti s dialýzou.

Údaje zahrnují izolované případy předávkování, při kterých byly hlášeny nejvyšší denní dávky perorální levodopy minimálně 10 000 mg a entakaponu 40 000 mg. Mezi akutní příznaky a známky v těchto případech patří agitovanost, zmatenost, kóma, bradykardie, ventrikulární tachykardie, Cheyne-Stokesovo dýchání, změna barvy pokožky, jazyka a spojivek, a chromaturie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsonika, dopa a její deriváty, ATC kód: N04BA03.

Mechanismus účinku

Přípravek Lecigimon obsahuje kombinaci levodopy, monohydrátu karbidopy a entakaponu (poměr 4:1:4) ve formě gelu pro kontinuální intestinální infuzi u pokročilé Parkinsonovy nemoci s těžkými výkyvy motoriky a hyperkinezi/dyskinezi.

Podle současných znalostí jsou symptomy Parkinsonovy nemoci spojeny s deplecí dopaminu v corpus striatum. Dopamin nepřestupuje hematoencefalickou bariéru.

Levodopa je metabolický prekursor dopaminu, který prochází hematoencefalickou bariérou a zmírňuje příznaky onemocnění. Pokud je levodopa podávána bez inhibitorů metabolických enzymů, dostane se do centrálního nervového systému jen malá část podané dávky, protože levodopa je ve velké míře metabolizována v periferních tkáních.

Karbidopa je periferní inhibitor DDC, který redukuje periferní metabolismus levodopy na dopamin, a proto je větší množství levodopy dostupné pro mozek. Pokud je dekarboxylace levodopy potlačena současným podáním inhibitoru DDC, může být použita nižší dávka levodopy a sníží se výskyt nežádoucích účinků jako je nauzea.

Pokud je dekarboxyláza inhibována inhibitorem DDC, katechol-O-methyltransferáza (COMT) se stává hlavní periferní metabolickou cestou. Entakapon je reverzibilní, specifický a zejména periferně účinný inhibitor COMT určený k souběžnému podávání s levodopou. Entakapon zpomaluje clearance levodopy z krevního oběhu, což vede ke zvýšení AUC ve farmakokinetickém profilu levodopy. Klinická odpověď na každou dávku levodopy je pak následně zvýšena a prodloužena. Intestinální infuze individuálně upravených dávek přípravku Lecigimon udržuje plazmatické koncentrace levodopy na stabilních hladinách v rámci individuálních terapeutických rozmezí.

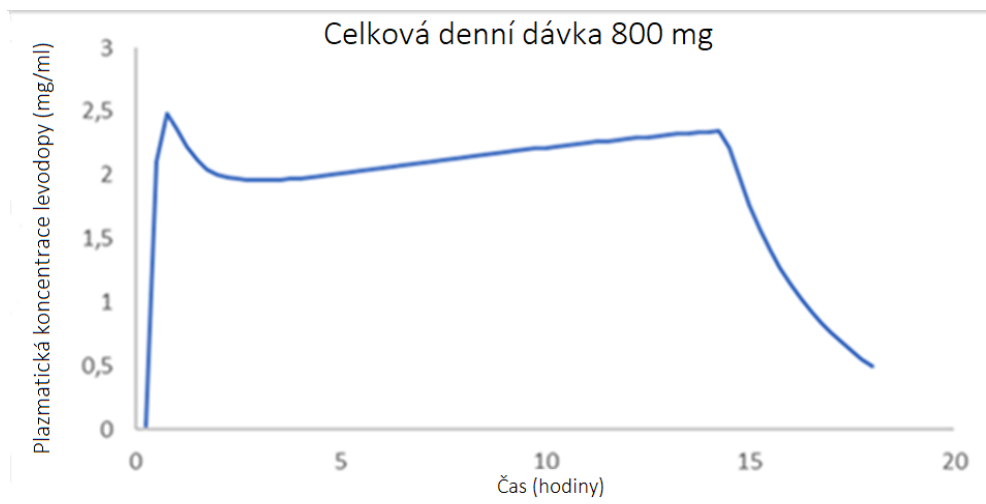
5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Přípravek Lecigimon se podává zavedenou sondou přímo do duodena nebo horního jejunu. V absorpci levodopy, karbidopy a entakaponu jsou značné inter- a intraindividuální rozdíly. Levodopa a entakapon jsou rychle absorbovány a eliminovány. Karbidopa je absorbována a eliminována o něco pomaleji než levodopa. Při podání jednotlivých látek bez ostatních dvou léčivých látek je biologická dostupnost levodopy 15-33 %, karbidopy 40-70 % a entakaponu 29-46 %. Strava bohatá na velké neutrální aminokyseliny může oddálit a snížit absorpci levodopy. Jídlo nemá signifikantní vliv na absorpci entakaponu.

V otevřené randomizované klinické studii s cross-over designem a s přípravkem Duodopa jako komparátorem, vedlo intestinální podání přípravku Lecigimon rychle k dosažení terapeutických plazmatických hladin levodopy. Srovnatelné hladiny levodopy byly během infuze udržovány jak u přípravku Duodopa, tak u přípravku Lecigimon, avšak u přípravku Lecigimon bylo oproti přípravku Duodopa pozorováno postupné zvyšování koncentrace levodopy v plazmě během dne. Lecigimon vykazoval statisticky významně vyšší biologickou dostupnost levodopy ve srovnání s biologickou dostupností přípravku Duodopa vypočtenou během infuze, AUC_{0-14h} /dávka (poměr: 1,38; 95% interval spolehlivosti [CI]: 1,26–1,51). Po ukončení infuze hladiny levodopy rychle klesaly. Variabilita plazmatických koncentrací levodopy u jedince byla nízká (13,8 %) v průběhu 3- až 14hodinového intervalu po zahájení infuze přípravku Lecigimon.

Příklad očekávaných plazmatických koncentrací oproti časovému profilu s konstantní udržovací dávkou znázorňuje obrázek 1. V nezbytných případech je možné použít více udržovacích dávek za den/24hodinové období (viz popis v bodě 4.2 Dávkování).



Obrázek 1. Příklad plazmatické koncentrace levodopy oproti časovému profilu u celkové denní dávky 800 mg levodopy s ranní dávkou (176 mg) a průběžnou udržovací dávkou (45 mg/h) po dobu jednoho dne

Distribuce

Distribuční objem levodopy (0,36-1,6 l/kg) i entakaponu (0,27 l/kg) v ustáleném stavu je relativně malý; údaje pro karbidopu nejsou dostupné.

Levodopa je vázána na plazmatické proteiny pouze v menším rozsahu (přibližně 10-30 %) a karbidopa je vázána přibližně v 36 %, zatímco entakapon je významně vázán na plazmatické proteiny (zhruba 98 %) – především na sérový albumin. V terapeutických koncentracích entakapon neinterferuje s jinými léčivými látkami se silnou vazbou na bílkoviny (jako je např. warfarin, kyselina salicylová, fenylbutazon nebo diazepam), a není ani významnou měrou vytěsňován kteroukoliv z těchto látek v terapeutických nebo vyšších koncentracích.

Biotransformace a eliminace

Levodopa je významně metabolizována na různé metabolity: dekarboxylace dopadecarboxylázou (DDC) a O-methylace katechol-O-methyltransferázou (COMT) jsou nejdůležitějšími cestami.

Karbidopa je metabolizována na dva hlavní metabolity, které jsou primárně vylučovány močí jako glukuronidy nebo nekonjugované složky. Nezměněná karbidopa představuje 30 % z celkové urinární exkrece.

Entakapon je téměř úplně metabolizován a metabolity se vylučují močí (10 – 20 %) a žlučí/stolicí (80 – 90 %). Hlavní metabolickou cestou je glukuronidace entakaponu a jeho aktivního metabolitu, cis-izomeru. Cis-izomer představuje přibližně 5 % celkového množství v plazmě.

Celková clearance levodopy je v rozmezí 0,55 – 1,38 l/kg/h a entakaponu v rozmezí 0,70 l/kg/h. Eliminační poločas levodopy je 0,6 – 1,3 hodiny, karbidopy 2 – 3 hodiny a entakaponu 0,4 – 0,7 hodiny, pokud jsou podány odděleně. Průměrný odhadovaný poločas levodopy během léčby přípravkem Lecigimon byl 2,0 hodiny.

Údaje z *in vitro* studií využívající lidské jaterní mikrozomální preparáty naznačují, že entakapon inhibuje cytochrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entakapon vykazuje malou nebo žádnou inhibici dalších typů izoenzymů P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A a CYP2C19).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Při podání levodopy bez karbidopy a entakaponu je absorpce levodopy u starších pacientů větší a eliminace pomalejší než u mladých osob. Při kombinaci karbidopy s levodopou je absorpce levodopy u starších a mladších osob srovnatelná, ale AUC je přesto 1,5krát vyšší u starších pacientů v důsledku snížené aktivity DDC a nižší clearance v souvislosti s věkem. Neexistují významné rozdíly v AUC karbidopy nebo entakaponu mezi mladšími (45– 64 let) a staršími osobami (65 – 70 let).

Pohlaví

Biologická dostupnost levodopy je významně vyšší u žen než u mužů., dokonce i v přítomnosti entakaponu. K rozdílu dochází zejména v důsledku odlišné tělesné hmotnosti. U karbidopy ani entakaponu nejsou mezi pohlavími rozdíly v biologické dostupnosti.

Porucha funkce jater

Metabolismus entakaponu je pomalejší u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A a B), což vede ke zvýšení plazmatických koncentrací entakaponu v absorpční i eliminační fázi (viz body 4.2, 4.3 a 4.4). Nejsou dostupné žádné specifické studie farmakokinetiky levodopy a karbidopy u pacientů s poruchou funkce jater. Nicméně, doporučuje se podávat přípravek Lecigimon s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neovlivňuje farmakokinetiku entakaponu. Nejsou dostupné žádné specifické studie farmakokinetiky levodopy a karbidopy u pacientů s poruchou funkce ledvin. proto se doporučuje pečlivě titrovat dávku u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů podstupujících dialýzu (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie hodnotící levodopu, karbidopu a entakapon jednotlivě nebo v kombinaci, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka z pohledu farmakologické bezpečnosti, obecné toxicity, genotoxicity a kancerogenity.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání entakaponu byla pozorována anemie, pravděpodobně v důsledku schopnosti entakaponu tvořit cheláty s železem. Ve vztahu k reprodukční toxicitě entakaponu byla pozorována snížená fetální hmotnost a mírně zpožděný vývoj kostí u králíků při systémové expozici v terapeutickém rozmezí.

Jak levodopa, tak kombinace levodopy s karbidopou zapříčinila viscerální a skeletální malformace u králíků.

Hydrazin je degradačním produktem karbidopy. Ve studiích na zvířatech vykazoval hydrazin zjevnou systémovou toxicitu, zvláště při inhalační expozici. Tyto studie ukázaly, že hydrazin je hepatotoxický, vykazuje toxicitu na CNS (ačkoli to není popsáno po perorální léčbě) a je genotoxický a kancerogenní (viz také bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl karmelosy
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

16 týdnů.

Po otevření kazety: K okamžitému použití. Přípravek je možné použít do 24 hodin po vyjmutí z chladničky. Pumpa s vloženou kazetou se může nosit na těle až 16 hodin. Během léčby v noci se pumpa nemá nosit na těle, ale může být například položena na nočním stolku. Nepoužitou část přípravku zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

47 ml gelu v polypropylenové kazetě. Širší konec je opatřen pístovým uzávěrem z polyisoprenové pryže a otvor je uzavřen zátkou z polypropylenu nebo akrylonitrilbutadienstyrenu.

Balení obsahuje 7 kazet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kazety jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Otevřené kazety znovu nepoužívejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

27/480/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8.7.2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 7. 2021