

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lecigon  
20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml intestinálny gél

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 20 mg levodopy, 5 mg monohydrátu karbidopy (čo zodpovedá 4,6 mg bezvodých karbidopy) a 20 mg entakapónu.

47 ml (1 náplň) obsahuje 940 mg levodopy, 235 mg monohydrátu karbidopy a 940 mg entakapónu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 ml gélu obsahuje 3,5 mg sodíka (1 náplň obsahuje 166 mg sodíka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Intestinálny gél,

Žltý až žltkavočervený matný viskózný gél.

pH: 4,5-5,5

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pokročilej Parkinsonovej choroby reagujúcej na levodopu s ťažkými motorickými fluktuáciami a hyperkinézou alebo dyskinézou, ak liečba dostupnou kombináciou antiparkinsoník nevedla k uspokojivým výsledkom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Na intestinálne použitie (pozri časť 6.6). Dávka sa má titrovať, aby sa dosiahla optimálna klinická odpoveď u jednotlivého pacienta, ktorá spočíva v maximalizácii funkčného času (ON-time) počas dňa tým že minimalizuje počet a trvanie epizód OFF (bradykinéza) a minimalizácii času ON s oslabujúcou dyskinézou.

Celková dávka Lecigону za deň sa skladá z troch individuálne upravených dávok: ranná bolusová dávka, kontinuálna udržiavacia dávka a extra bolusové dávky. Liečba sa zvyčajne obmedzuje na obdobie bdlosti pacienta. Ak je to medicínsky odôvodnené, Lecigon sa môže podávať až 24 hodín denne. Maximálna odporúčaná denná dávka je 100 ml (čo zodpovedá 2 000 mg levodopy, 500 mg monohydrátu karbidopy a 2 000 mg entakapónu - pozri tiež časť 4.4).

Počas udržiavacej dávky má plazmatická koncentrácia / časový profil levodopy trochu odlišný vzhľad s postupným zvyšovaním koncentrácie levodopy v plazme v priebehu dňa, ako sa predtým pozorovalo z intestinálneho gélu so samotnou levodopou / karbidopou. Príklad profilu plazmatickej koncentrácie /

času pri použití Lecigonu možno nájsť v časti 5.2. Ak existujú individuálne potreby, je možné pumpu predprogramovať tak, aby poskytovala až tri udržiavacie dávky v priebehu dňa / 24 hodín. V prípade dyskinéz v druhej časti dňa môže byť relevantné zníženie o 10–20% v strede dňa. Všetky udržiavacie dávky sa majú titrovať, až kým sa nedosiahne požadovaný klinický účinok.

Funkcia viacerých udržiavacích dávok môže byť tiež užitočná, napríklad u pacientov s pretrvávajúcou dyskinézou alebo stuhnutosťou s opakujúcou sa potrebou ďalších dávok v druhej časti dňa alebo u pacientov s 24-hodinovou liečbou, ktorí potrebujú zníženie udržiavacej dávky počas noci.

#### *Ranná dávka*

Ranná dávka sa podáva pomocou pumpy, aby sa rýchlo dosiahlo terapeutické množstvo (do 30 minút). Dávka sa upravuje v krokoch po 0,1 ml (2 mg). Celková ranná dávka je zvyčajne 5–10 ml, čo zodpovedá 100–200 mg levodopy. Celková ranná dávka nemá prekročiť 15 ml (300 mg levodopy).

#### *Kontinuálna udržiavacia dávka*

Kontinuálna udržiavacia dávka sa podáva pomocou pumpy, aby sa udržala úroveň terapeutickú dávku. Udržiavacia dávka sa upravuje v prírastkoch po 2 mg/h (0,1 ml/h). Udržiavacia dávka je zvyčajne 0,7–5,0 ml/hodinu (15 -100 mg levodopy/hodinu). Maximálna odporúčaná denná dávka je 100 ml (2 000 mg levodopy).

#### *Extra bolusové dávky*

Ak je pacient hypokinetický, podávajú sa podľa potreby ďalšie dávky. Dodatočná dávka je zvyčajne menej ako 3 ml, ale upravuje sa individuálne. O zvýšení kontinuálnej udržiavacej dávky je potrebné uvažovať, ak potreba ďalších dávok presahuje 5 dávok denne.

#### *Titrácia počas prechodu z levodopy / karbidopy na Lecigon*

Lecigon obsahuje entakapón, ktorý zvyšuje účinok levodopy. Môže byť preto potrebné znížiť celkový denný príjem Lecigonu v priemere o 20 - 35% v porovnaní s pacientovou predchádzajúcou dávkou levodopy a karbidopy bez inhibítorov katechol-O-metyltransferázy (COMT). Keďže účinok entakapónu na levodopu závisí od dávky, očakáva sa u pacientov s vysokými dávkami väčšie zníženie dávky.

Začiatkové nastavenie dávky je založené na dennom príjme levodopy pacientom. Veľkosť rannej dávky by mala byť rovnaká ako pri predchádzajúcom rannom užití levodopy, aby sa čo najskôr dosiahla terapeutická plazmatická koncentrácia plus objem potrebný na naplnenie hadičky. Kontinuálna udržiavacia dávka má vychádzať z denného príjmu levodopy pacientom (s výnimkou rannej dávky) a spočiatku sa má znížiť na 65% predchádzajúceho denného príjmu levodopy. Dávky sa potom postupne titrujú na základe klinických príznakov, až kým sa nedosiahne požadovaný účinok.

#### *Príklad nastavenia začiatkovej dávky pred titráciou:*

Predchádzajúca celková denná dávka levodopy: 1 360 mg

Predchádzajúca ranná dávka levodopy: 100 mg

Predchádzajúci denný príjem levodopy (okrem rannej dávky): 1 260 mg / deň

Ranná dávka: 100 mg

Zodpovedá objemu: 100 mg / 20 mg / ml = 5 ml

Celková ranná dávka: 5 ml + 3 ml (objem na naplnenie hadičky) = 8 ml

Kontinuálna udržiavacia dávka: 1 260 mg / deň

Kontinuálna udržiavacia dávka znížená na 65%: 1 260 mg / deň x 0,65 = 819 mg / deň

Príjem za hodinu (vypočítaný na základe 16 hodín podávania denne): 819 mg / 16 hodín = 51 mg / hodinu

Zodpovedá hodinovému prietoku: 51 mg / hod. / 20 mg / ml = 2,5-2,6 ml / hod

#### *Titrácia počas prechodu z levodopy / benserazidu na Lecigon*

Entakapón zvyšuje biologickú dostupnosť levodopy zo štandardných liekov s obsahom levodopy/benserazidu o niečo viac (5–10%) ako zo štandardných liekov s obsahom levodopy/karbidopy. Prechod z levodopa/benserazid na Lecigon sa neskúmal.

#### *Titracia počas prechodu z levodopy/karbidopy/entakapónu na Lecigon*

Začiatkové nastavenie dávky je založené na dennom príjme levodopy pacientom. Začiatková veľkosť rannej dávky má byť rovnaká ako pri predchádzajúcom rannom užití levodopy plus objem potrebný na naplnenie trubice. Kontinuálna udržiavacia dávka sa konvertuje 1: 1 a je založená na dennom príjme levodopy pacientom (s výnimkou rannej dávky). Dávky sa potom postupne titrujú na základe klinických príznakov, až kým sa nedosiahne požadovaný účinok.

Prechod z kombinovanej liečby levodopa/inhibitor DDC/tolkapón na Lecigon sa neskúmal.

#### *Prechod zo súčasnej terapie levodopou/karbidopou a dopamínovými agonistami na Lecigon*

Pri prechode z liečby dopamínovými agonistami na monoterapiu Lecigonom je potrebné vziať do úvahy riziko abstinenčných príznakov z vysadenia dopamínových agonistov a vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby dopamínovými agonistami.

#### *Monitorovanie liečby*

Po úvodnej titracii sa ranná dávka a udržiavacia dávka doladia v priebehu niekoľkých týždňov. Lecigon sa na úvod podáva ako monoterapia. V prípade potreby sa môžu súčasne užívať aj ďalšie antiparkinsoniká (o súčasne podávanej liečbe Parkinsonovej choroby pozri tiež časti 4.3 a 4.5). Ak sa liečba inými antiparkinsonikami preruší alebo sa zmení, bude možno potrebné upraviť dávky Lecigonu.

Pri náhlom zhoršení odpovede na liečbu s rekurentnými motorickými fluktuáciami treba myslieť na možnosť dislokácie distálnej časti sondy z duodena/jejuna do žalúdka. Presná poloha sondy sa má určiť RTG vyšetrením a koncová časť sondy premiestniť do duodena/jejuna.

#### *Liečba v súvislosti s demenciou*

V prípade suspektnej alebo diagnostikovanej demencie so zníženým prahom zmätenosti má pacientovu pumpu obsluhovať ošetrojúci personál alebo opatrovateľ.

#### *Zneužívanie lieku*

V prípade podozrenia na zneužitie lieku je v pumpe použitej s Lecigonom (Crono LECIG) funkcia blokovania. Táto funkcia bráni pacientovi v zmene nastavení pumpy.

### Osobitné populácie

#### *Pediatrická populácia*

Neexistuje opodstatnenie pre použitie Lecigonu v pediatrickej populácii v indikácii pokročilej Parkinsonovej choroby odpovedajúcej na liečbu levodopou so závažným kolísaním motoriky a hyperkinézou/dyskinézou.

#### *Starší ľudia*

Existuje veľké množstvo skúseností s používaním levodopy/karbidopy/entakapónu u starších pacientov. Dávkovanie sa u všetkých pacientov, vrátane starších, upravuje individuálne titraciou.

#### *Porucha funkcie pečene*

Dávkovanie Lecigonu sa individuálne upravuje titraciou na dávku, ktorá poskytuje optimálny účinok (čo zodpovedá individuálne optimalizovanej expozícii levodopy, karbidopy a entakapónu v plazme). Pri titracii dávky sa teda berú do úvahy všetky účinky poškodenia pečene na expozíciu levodope, karbidope a entakapónu. Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické štúdie s karbidopou a levodopou u pacientov s poruchou funkcie pečene. Eliminácia entakapónu je znížená u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie

pečene sa preto odporúča titrovať dávku opatrne. Môže byť potrebné znížiť dávku (pozri časť 5.2). Lecigon sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene; pozri časť 4.3.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Dávkovanie Lecigonu sa individuálne upravuje titráciou na dávku, ktorá poskytuje optimálny účinok (ktorý zodpovedá individuálne optimalizovanej expozícii levodope, karbidope a entakapónu) v plazme. Pri titrácii dávky sa teda berú do úvahy všetky účinky poškodenia obličiek na expozíciu levodope, karbidope a entakapónu. Porucha funkcie obličiek neovplyvňuje farmakokinetiku entakapónu. Neexistujú žiadne špecifické farmakokinetické štúdie s levodopou a karbidopou u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Preto sa odporúča titrovať dávku opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, vrátane tých, ktorí dostávajú dialýzu (pozri časť 5.2).

#### Prerušenie liečby

Liečbu Lecigonom je možné kedykoľvek prerušiť odstránením hadičky a umožnením hojenia rany. Pacientov je potrebné starostlivo sledovať v prípade, že je potrebné náhle znížiť dávku alebo ak je nevyhnutné prerušiť liečbu Lecigonom, najmä ak pacient užíva antipsychotiká; pozri časť 4.4. Ak sa liečba preruší, pacient má dostať alternatívnu liečbu.

#### Spôsob podávania

Lecigon je gél na kontinuálne intestinálne podávanie (podávanie do dvanástnika alebo hornej časti jejuna). Na podávanie Lecigonu sa môže použiť iba pumpa Crono LECIG (CE 0476). **K pumpe sa dodáva príručka s pokynmi na používanie prenosnej pumpy.**

Pred zavedením permanentnej jejunálnej sondy (PEG-J) perkutánnou endoskopickou gastrostómiou sa má zvážiť použitie dočasnej nazoduodenálnej/nazojejunálnej sondy, aby sa zistilo, či pacient pozitívne reaguje na túto metódu liečby. V prípadoch, kedy lekár zváži, že to nie je potrebné, nazojejunálnu (NJ) testovaciu fázu možno vynechať a liečbu začať priamo zavedením PEG-J.

Pri dlhodobom podávaní sa má gél aplikovať pomocou prenosnej pumpy priamo do duodena alebo hornej časti jejuna permanentnou sondou, ktorá je zavedená perkutánnou endoskopickou gastrostómiou s vonkajšou transabdominálnou a vnútornou intestinálnou trubicou. Pokiaľ perkutánnu endoskopickú gastrostómiu z akéhokoľvek dôvodu nie je vhodná, alternatívou môže byť rádiologická gastrojejunostómia. Zavedenie transabdominálneho prístupu a titrácia dávky sa má realizovať v spolupráci s neurologickou klinikou.

#### *Výmena náplne*

Aby ste mohli použiť novú náplň, táto má byť pripojená k prenosnej pumpe a systém pripojený k trubicu na podanie podľa uvedených pokynov.

Náplň je určená iba na jednorazové použitie a nemá sa používať dlhšie ako 24 hodín.

Dávkovaciu pumpu s nainštalovanou náplňou je možné nosiť na tele až 16 hodín. Počas liečby cez noc sa pumpa nemá nosiť na tele, ale môže sa napríklad nachádzať na nočnom stolíku.

Po prvom otvorení sa náplň môže použiť do nasledujúceho dňa, t. j. do 24 hodín po prvom otvorení. Náplň sa vyberie z pumpy po 24 hodinách používania alebo po spotrebovaní, podľa toho, čo nastane skôr.

Na konci času použiteľnosti môže byť gél mierne žltý / červenkastý. Toto nemá vplyv na koncentráciu lieku alebo na účinok liečby.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Glaukóm so zatvoreným uhlom.

- Ťažké srdcové zlyhávanie.
- Ťažká srdcová arytmia.
- Akútna cievna mozgová príhoda.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Použitie neselektívnych inhibítorov MAO a selektívnych inhibítorov MAO typu A je pri použití Lecigonu kontraindikované. Podávanie týchto inhibítorov sa musí prerušiť minimálne dva týždne pred začatím liečby Lecigonom. Lecigon sa môže podávať súbežne so selektívnymi inhibítormi MAO typu B v dávkach odporúčaných výrobcom (napr. selegilín hydrochlorid) (pozri časť 4.5);
- Stav, pri ktorých sú adrenergiká kontraindikované, napr. feochromocytóm, hypertyreóza a Cushingov syndróm.
- Predošlá anamnéza neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) a/alebo netraumatickej rabdomyolýzy.
- Podozrenie na nediagnostikované kožné lézie alebo melanóm v anamnéze (levodopa môže aktivovať malígnu melanóm).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lecigon sa neodporúča na liečbu extrapyramidálnych reakcií vyvolaných liekmi.

Lecigon sa musí podávať opatrne pacientom s ischemickou chorobou srdca, ťažkým kardiovaskulárnym alebo pľúcnym ochorením, bronchiálnou astmou, ochorením obličiek alebo žliaz s vnútorným vylučovaním, s peptickým vredom alebo kŕčmi v anamnéze.

U pacientov s anamnézou myokardiálneho infarktu, ktorí majú pretrvávajúce atriálne uzlové alebo ventrikulárne arytmie; musia byť kardiálne funkcie obzvlášť pozorne sledované v období začiatkových úprav dávky.

Všetci pacienti liečení liekom Lecigonom musia byť pozorne sledovaní pre prípad vývoja mentálnych zmien, depresie so samovražednými tendenciami a iných závažných mentálnych zmien. Pacienti s psychózami pozorovanými v minulosti alebo súčasnosti musia byť liečení s opatrnosťou.

Súčasné podávanie antipsychotík s blokujúcimi účinkami na dopamínové receptory, obzvlášť antagonistov receptora D<sub>2</sub>, sa musí vykonávať s obozretnosťou a pacient musí byť pozorne sledovaný pre prípad straty antiparkinsonických účinkov alebo zhoršenia parkinsonických príznakov, pozri časť 4.5.

Pacientov s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom je možné liečiť Lecigonom s opatrnosťou za predpokladu, že je vnútroočný tlak dobre kontrolovaný a pacient je pozorne sledovaný pre prípad zmien vnútroočného tlaku.

Lecigon môže vyvolať ortostatickú hypotenziu. Preto sa Lecigon musí podávať opatrne pacientom užívajúcim iné lieky, ktoré môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu, pozri časť 4.5.

Liečivá lieku Lecigon sa spájali s výskytom ospalosti a/alebo príhod náhleho upadnutia do spánku u pacientov s Parkinsonovou chorobou, a preto sa pri vedení vozidiel a obsluhu strojov musí postupovať obozretno (pozri časť 4.7 a 4.8).

Komplex symptómov pripomínajúci neuroleptický malígnu syndróm (NMS), vrátane svalovej rigidity, zvýšenej telesnej teploty, mentálnych zmien (napr. agitovanosť, zmätenosť, kóma) a zvýšenej hladiny kreatín-fosfokinázy bol opísaný v niekoľkých prípadoch náhleho vysadenia antiparkinsonickej liečby. U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa zriedkavo pozorovala rabdomyolýza ako vedľajší dôsledok neuroleptického malígneho syndrómu alebo ťažká dyskinéza. Od uvedenia entakapónu na trh boli hlásené izolované prípady NMS, zvlášť po náhlom znížení alebo vysadení entakapónu alebo iných súčasne podávaných dopaminergných liekov. Preto musia byť pacienti pri náhlom znížení dávky alebo

ukončení podávania kombinovanej dávky levodopy/karbidopy dôsledne kontrolovaní, najmä ak súbežne užívajú antipsychotiká/neuroleptiká.

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať kvôli vzniku poruchy kontroly impulzov. Pacientov a ich ošetrovateľov je potrebné upozorniť, že pri liečbe dopamínovými agonistami a/alebo pri inej dopamínergickej liečbe s obsahom levodopy vrátane Lecigonu sa môžu v správaní vyskytnúť prejavy poruchy kontroly impulzov, vrátane patologického hráčstva, zvýšeného libida a hypersexuality, nutkavého utrácania alebo nakupovania, záchvatovitého prejedania a impulzívneho jedenia. V prípade výskytu týchto príznakov sa odporúča prehodnotenie liečby.

Epidemiologické štúdie preukázali, že u pacientov s Parkinsonovou chorobou je riziko vývoja melanómu vyššie ako v bežnej populácii. Je nejasné, či pozorované zvýšené riziko vzniká v dôsledku Parkinsonovej choroby alebo z iných príčin, ako sú napr. lieky používané v liečbe Parkinsonovej choroby. Preto sa pri používaní Lecigonu odporúča pacientom a ich ošetrovateľom robiť pravidelné kontroly na odhalenie melanómu. Je ideálne, aby pacienti absolvovali pravidelné vyšetrenie kože lekármi so zodpovedajúcou špecializáciou (napr. dermatológmi).

Ak sa vyžaduje celková anestézia, v liečbe Lecigonom je možné pokračovať kým je pacientovi dovolené perorálne prijímať tekutiny a lieky. Pokiaľ musí byť liečba dočasne prerušená, Lecigon možno opäť podať v rovnakej dávke ako predtým, len čo môže pacient prijímať tekutiny perorálne.

Aby sa znížilo riziko dyskinéz vyvolaných levodopou, môže byť potrebné znížiť dávku Lecigonu.

Pri dlhodobej liečbe Lecigonom sa odporúča pravidelné hodnotenie hepatálnej, hematopoetickej, kardiovaskulárnej a renálnej funkcie.

Lecigon obsahuje hydrazín, degradačný produkt rozkladu karbidopy, ktorý môže byť genotoxický a pravdepodobne karcinogénny. Priemerná odporúčaná denná dávka Lecigonu je 46 ml (zodpovedá 1,6 mg hydrazínu/deň) a odporúčaná maximálna denná dávka Lecigonu je 100 ml (zodpovedá 3,5 mg hydrazínu/deň). Klinický význam expozície hydrazínu nie je známy.

Predchádzajúca operácia hornej časti gastrointestinálneho traktu môže spôsobiť problémy s gastrostómiou alebo jejunostómiou.

V klinických štúdiách s levodopou/karbidopou a po uvedení lieku na trh boli hlásené komplikácie liečby, ako je absces, bezoár, ileus, erózie/vredy v mieste implantácie, intestinálne krvácanie, ischémia čreva, obštrukcia čreva, perforácia čreva, intususcepcia, pankreatitída, peritonitída, pneumónia (vrátane aspiračnej pneumónie), pneumoperitoneum, pooperačná infekcia rany a sepsa. Bezoáre sú zhrnuté zvyšky nestráviteľného materiálu (ako sú napríklad rastlinné alebo ovocné nestráviteľné vlákna) v gastrointestinálnom trakte. Väčšina bezoárov sa tvorí v žalúdku, ale môžu sa vyskytnúť aj inde v črevnom trakte. Bezoár okolo špičky jejunálnej sondy môže byť hlavnou príčinou vzniku črevnej obštrukcie alebo vzniku intususcepcie. Príznakom vyššie spomenutých komplikácií môže byť bolesť brucha. Niektoré prípady môžu mať závažné dôsledky, ako je napr. chirurgický zákrok a/alebo úmrtie. Pacientov je potrebné upozorniť, aby informovali svojho lekára, ak spozorujú niektorý z príznakov súvisiaci so stavmi uvedenými vyššie.

Znížená schopnosť obsluhovať aplikačný systém (pumpa, koncovky sondy) môže viesť ku komplikáciám. U takýchto pacientov je nutná asistancia opatrovateľa (zdravotná sestra, ošetrovateľ alebo blízky príbuzný).

Náhle alebo postupné zhoršenie bradykinézy môže poukazovať na nepriechodnosť v systéme sondy z akéhokoľvek dôvodu a musí byť vyšetrené.

Úbytok telesnej hmotnosti sa spájal s liečivami obsiahnutými v Lecigone, a preto si ošetrovatelia majú byť vedomí tohto úbytku telesnej hmotnosti. Monitorovanie hmotnosti sa odporúča, aby sa zabránilo veľkému úbytku hmotnosti. Týka sa to najmä pacientov s hnačkou. U pacientov s pretrvávajúcou

hnačkou sa odporúča následné sledovanie, aby sa zamedzilo možnému nadmernému úbytku telesnej hmotnosti. Dlhodobá alebo pretrvávajúca hnačka, ktorá sa objaví počas používania entakapónu, môže byť znakom kolitídy. V prípade dlhotrvajúcej alebo pretrvávajúcej hnačky sa má používanie tohto lieku prerušiť a má sa zvážiť ďalšia vhodná liečba a vyšetrenia.

Ak je to potrebné, nahradenie Lecigonu buď levodopou a DDC inhibítorom bez entakapónu alebo inej dopamínergickej liečby sa má robiť pomaly. Môže byť potrebné zvýšiť dávku levodopy.

U pacientov, u ktorých sa v priebehu relatívne krátkeho obdobia vyskytne progresívna anorexia, asténia a úbytok hmotnosti, je potrebné zvážiť všeobecné lekárske vyšetrenie vrátane zhodnotenia funkcie pečene.

Levodopa / karbidopa môže spôsobiť falošne pozitívne výsledky, keď sa na meranie obsahu ketónov v moči použije lakmusový papierik, a táto reakcia sa nezmení varením vzorky moču. Použitie metód glukózooxidázy môže viesť k falošne negatívnym výsledkom pre glykozúriu.

Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených karbidopou/levodopou, ktorá vedie k nadmernému užívaniu lieku. Pred začatím liečby majú byť pacienti a opatrovatelia upozornení na možné riziko vzniku DDS (pozri tiež časť 4.8).

V prípade podozrenia na zneužitie lieku je v pumpe použitej s Lecigonom (Crono LECIG) funkcia blokovania.

U pacientov liečených gélom Duodopa (levodopa/karbidopa intestinálny gél) sa u pacientov hlásila polyneuropatia. Pred začiatkom liečby Lecigonom vyhodnoťte u pacientov anamnézu alebo prejavy polyneuropatie a známe rizikové faktory a následne ich pravidelne sledujte.

Tento liek obsahuje 3,5 mg sodíka na 1 ml. Každá náplň obsahuje 166 mg sodíka, čo zodpovedá 8,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu."

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Lecigonom. Nasledujúce interakcie sú známe z kombinácii levodopa/karbidopa a entakapón/levodopa/karbidopa.

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní Lecigonu s nasledovnými liekmi:

##### Antihypertenzíva

U pacientov užívajúcich antihypertenzíva sa po pridaní liečby kombináciou levodopa a inhibítora dekarboxylázy vyskytla symptomatická posturálna hypotenzia. Je možné, že bude potrebné upraviť dávku antihypertenzíva.

##### Antidepresíva

Podávanie neselektívnych inhibítorov MAO a selektívnych inhibítorov MAO typu A je kontraindikované na použitie s Lecigonom. Liečba týmito inhibítormi musí byť prerušená najmenej dva týždne pred začatím liečby Lecigonom (pozri časť 4.3).

Zriedkavo boli hlásené nežiaduce reakcie vrátane hypertenzie a dyskinézy, ktoré sú výsledkom súčasného podávania tricyklických antidepresív a karbidopy / levodopy.

Značný počet pacientov s Parkinsonovou chorobou bol liečený kombináciou levodopy, karbidopy, entakapónu a tricyklických antidepresív a farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Pri súčasnom užívaní antidepresív s Lecigonom je však potrebná opatrnosť.

##### Anticholinergiká

Anticholinergiká môžu pôsobiť synergicky s levodopou na zníženie trasy. Kombinované použitie však môže zhoršiť abnormálne mimovoľné pohyby. Anticholinergiká môžu znižovať účinky levodopy spomalením jej absorpcie. Môže byť potrebné upraviť dávku Lecigonu.

#### Ostatné antiparkinsoniká

Lecigon sa môže užívať súbežne s odporúčanou dávkou inhibítora MAO so selektivitou pre MAO typu B, napr. selegilínium-chlorid. Súbežné užívanie selegilínu a levodopy / karbidopy bolo spojené so závažnou ortostatickou hypotenziou. Pri pridávaní selektívneho inhibítora MAO-B môže byť preto potrebné zníženie dávky Lecigonu.

Amantadín a agonisty dopamínu, ako je piribedil, majú synergický účinok s levodopou a môžu zvyšovať nežiaduce účinky súvisiace s levodopou. Môže byť potrebné upraviť dávku Lecigonu.

#### Iné lieky

Antagonisty dopamínových receptorov (niektoré antipsychotiká, napr. fenotiazíny, butyrofenóny, risperidón a antiemetiká, napr. metoklopramid), benzodiazepíny, izoniazid, fenytoín a papaverín môžu znížiť terapeutický účinok levodopy. Pacienti užívajúci tieto lieky spolu s Lecigonom majú byť dôkladne sledovaní kvôli riziku straty terapeutickej odpovede.

Sympatomimetiká môžu zvýšiť riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov súvisiacich s levodopou.

Levodopa tvorí v gastrointestinálnom trakte cheláty so železom, čo vedie k zníženiu absorpcie levodopy. Lecigon a perorálne prípravky obsahujúce železo sa preto majú užívať s odstupom najmenej 2–3 hodín. Napríklad prípravok so železom sa môže užiť pred spaním, ak pacient pumpu počas noci nepoužíva.

Vzhľadom na afinitu entakapónu k P450 2C9 *in vitro* (pozri časť 5.2) môže Lecigon ovplyvňovať lieky, ktorých metabolizmus závisí od tohto izoenzýmu, ako je S-warfarín. V interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi však entakapón nezmenil plazmatické hladiny S-warfarínu, zatiaľ čo plocha pod krivkou (AUC) pre R-warfarín sa zvýšila v priemere o 18% (90% interval spoľahlivosti: 11-26%). Hodnoty INR sa zvýšili v priemere o 13% (90% interval spoľahlivosti: 6–19%). Preto sa pri začatí liečby Lecigonom u pacientov užívajúcich warfarín odporúča kontrola INR.

Účinok podávania antacid a Lecigonu na biologickú dostupnosť levodopy sa neskúmal.

#### Interakcie s potravinami

Pretože levodopa je kompetitívna s určitými aminokyselinami, absorpcia levodopy môže byť narušená u pacientov, ktorí držia diétu bohatú na bielkoviny.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne, resp. sú k dispozícii iba obmedzené údaje o použití levodopy/karbidopy/entakapónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Lecigon sa neodporúča počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu, pokiaľ prínos pre matku neprevýši potenciálne riziko pre plod.

#### Dojčenie

Levodopa a pravdepodobne aj metabolity levodopy sa vylučujú do ľudského mlieka. Existujú dôkazy, že laktácia je počas liečby levodopou potlačená.

Nie je známe, či sa karbidopa a entakapón alebo ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách potvrdili vylučovanie karbidopy a entakapónu do materského mlieka.



Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch levodopy/karbidopy/entakapónu alebo ich metabolitov u novorodencov/dojčiat. V priebehu liečby Lecigonom je potrebné prerušiť dojčenie.

#### Fertilita

V predklinických štúdiách s karbidopou, levodopou alebo entakapónom ako jednotlivými liečivami neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na fertilitu. S kombináciou levodopy, karbidopy a entakapónu sa štúdie zamerané na fertilitu u zvierat nevykonali.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopností viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Lecigon môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Levodopa, karbidopa a entakapón môžu spôsobiť ortostatickú hypotenziu a závrat. Preto je nutná zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

Pacienti liečení Lecigonom, u ktorých sa objavila ospalosť alebo náhle epizódy spánku, musia byť upozornení, aby sa zdržali vedenia vozidiel alebo vykonávania aktivít, pri ktorých by ich znížená bdelosť mohla ich alebo iné osoby vystaviť nebezpečenstvu vážnych úrazov alebo smrti (napr. obsluhovanie strojov), a to dovtedy, kým takéto opakované epizódy a ospalosť neustúpia, pozri tiež časti 4.4 a 4.8.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Očakávaný bezpečnostný profil Lecigonu je založený na dostupných údajoch z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení lieku na trh s intestinálnym gélom levodopa / karbidopa a perorálnou formou levodopa / karbidopa / entakapón.

Medzi nežiaduce účinky súvisiace s liekom, ktoré sa často vyskytujú pri použití intestinálneho gélu levodopa / karbidopa a ktoré by sa preto mohli vyskytnúť pri liečbe Lecigonom, patria nevoľnosť a dyskinéza. Medzi nežiaduce účinky súvisiace s pomôckou a procedúrou, ktoré sa často vyskytujú pri použití intestinálneho gélu levodopa / karbidopa, a ktoré by sa preto mohli vyskytnúť pri liečbe Lecigonom, patria bolesti brucha, komplikácie zavedenia sondy, nadmerné množstvo granulačného tkaniva, erytém v mieste rezu, pooperačná infekcia rany, post-procedúrny výtok, súvisiace bolesti a reakcie v mieste rezu. Väčšina z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená na začiatku štúdií, po ukončení perkutánnej endoskopической gastrostómie, a vyskytla sa počas prvých 28 dní.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami po perorálnom podaní levodopy / karbidopy / entakapónu sú dyskinézy (postihujúce približne 19% pacientov); gastrointestinálne príznaky vrátane nauzey a hnačky (postihujúce približne 15%, 12% pacientov v uvedenom poradí); poruchy svalov a spojivového tkaniva (postihujúce približne 12% pacientov); a neškodné gaštanové sfarbenie moču (chromatúria) (postihujúce približne 10% pacientov). Závažné nežiaduce reakcie na gastrointestinálne krvácanie (menej časté) a angioedém (zriedkavé) boli zistené z klinických štúdií s perorálnou levodopou / karbidopou / entakapónom alebo entakapónom v kombinácii s levodopou / inhibítorom DDC.

Pri perorálnom podávaní levodopy / karbidopy / entakapónu sa môže vyskytnúť závažná hepatitída, ktorá obsahuje hlavne cholestatické prvky, rabdomyolýzu a neuroleptický malígny syndróm, aj keď z klinických štúdií nebol zistený žiadny prípad.

Uskutočnila sa farmakokinetická štúdia s Lecigonom, ktorá zahŕňala 11 pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou. Nežiaduce reakcie považované za súvisiace s Lecigonom boli bolesť hlavy, nevoľnosť a závrat. V tejto dvojdňovej štúdií nebol hlásený žiadne závažné nežiaduce reakcie. Počas podávania Lecigonu sa žiadne nežiaduce reakcie nesúviseli s pumpou.

##### Tabuľka nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s liekom, pomôckou a nežiaducimi reakciami súvisiacimi s procedúrou pozorované v klinických štúdiách a počas postmarketingového používania intestinálneho gélu levodopa / karbidopa a perorálnou formou levodopy / karbidopy / entakapónu sú zhrnuté v tabuľke 1 nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. .

Pri perorálnom podaní levodopy / karbidopy / entakapónu boli nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 zhromaždené z dvojito zaslepených klinických štúdií a údajov zhromaždených počas postmarketingového používania entakapónu na kombinovanú liečbu s levodopou / inhibítorom DDC.

**Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a postmarketingových skúseností s intestinálnym géлом levodopa / karbidopa a / alebo perorálnou levodopou / karbidopou / entakapónom.**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Frekvencia neznáma (z dostupných údajov)
<b>Nežiaduce reakcie súvisiace s liekom</b>					
Infekcie a nákazy	infekcie močových ciest				
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	leukopénia trombocytopénia		agranulocytóza
Poruchy imunitného systému					anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	úbytok hmotnosti	zvýšenie hladín aminokyselín (zvýšenie kyseliny metylmalónovej), zvýšenie hladiny homocysteínu v krvi, zníženie chuti do jedla, zvýšenie telesnej hmotnosti, deficit vitamínu B6, deficit vitamínu B12			
Psychické poruchy	úzkosť, depresia, nespavosť	nočná mora, agitovanosť, stav zmätenosti, halucinácie, porucha kontroly impulzov, psychotické poruchy, epizódy spánku, poruchy spánku	dokonané suicídium, dezorientovanosť, euforická nálada, strach, zvýšenie libida (pozri časť 4.4), suicidálny pokus, suicidálne správanie	neobvyklé myšlienky	syndróm dopamínovej dysregulácie <sup>a</sup>
Poruchy nervového systému	dyskinéza, Parkinsonova choroba, exacerbácia parkinsonizmu (napr. bradykinéza)	závrat, dystónia, bolesť hlavy, hypoastézia, On a Off fenomén, parestézia, polyneuropatia, somnolencia, synkopa, tras, hyperkinéza	ataxia, kŕč		neuroleptický malígny syndróm, porucha pamäti, demencia

Poruchy oka		zahmlené videnie	glaukóm s uzavretým uhľom, blefarospasmus, diplopia, optická ischemická neuropatia,		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		nepravdivý srdcový rytmus, ischemická choroba srdca iná ako infarkt myokardu (napr. angína pectoris)	palpitácie, infarkt myokardu		
Poruchy ciev	ortostatická hypotenzia	hypertenzia, hypotenzia	flebitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, bolesť v orofaryngu, aspiračná pneumónia	dysfónia	respiračné abnormality	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, zápcha, hnačka	distenzia brucha, bolesť brucha, nepríjemné pocity v bruchu, suchosť v ústach, dysgeúzia, dyspepsia, dysfágia, flatulencia, vracanie	kolitída, gastrointestinálna hemorágia, zvýšené vylučovanie slín	bruxizmus, glosodýnia, čkanie, zmeny sfarbenia slín	
Poruchy pečene a žľazových ciest			abnormálne hodnoty pečenej funkčných testov		hepatitída s prevažne cholestatickými charakterom
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kontaktná dermatitída, hyperhidróza, pruritus, vyrážka	alopécia, erytém, žihľavka, zmerna sfarbenia kože, vlasov, nechťov a potenie	malígny melanóm (pozri časť 4.3), angioedém	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť svalov, muskuloskeletálneho a spojivového tkaniva	artralgia, svalové spazmy, bolesti v oblasti šije			Rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	chromatúria	inkontinencia moču, retencia moču,			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				priapizmus	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, bolesť na hrudníku, vyčerpanosť, poruchy chôdze, bolesť, periférny edém	malátnosť		
Úrazy, otravy	pád				

a komplikácie liečebného postupu					
<b>Nežiaduce reakcie súvisiace s pomôckou na podanie gélu a s jeho zavedením do organizmu</b>					
Infekcie a nákazy	pooperačná infekcia rany	celulitída v mieste incízie, infekcia po výkone	pooperačný absces		sepsa
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	bolesť brucha	nepříjemné pocity v bruchu, bolesť v epigastriu, peritonitída, pneumoperito- neum	bezoár, ischemická kolitída, gastrointestinálna ischémia, gastrointestinálna obštrukcia, pankreatitída, krvácanie z tenkého čreva, vred tenkého čreva, perforácia hrubého čreva, intususcepcia		perforácia žalúdka, gastrointestinálna perforácia, ischémia tenkého čreva, perforácia tenkého čreva
Poruchy kože a podkožného tkaniva	nadmerná tvorba granulačného tkaniva				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	komplikácie spojené so zavedením systému na podávanie lieku <sup>b</sup>	dislokácia pomôcky na podanie lieku, oklúzia pomôcky na podávanie lieku			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	erytém v mieste incízie, pooperačný výtok, bolesť spojená s výkonom, reakcia v mieste výkonu	komplikácia gastrointesti- nostómie, bolesť v mieste incízie, pooperačný ileus, komplikácia po výkone, nepříjemné pocity po výkone, krvácanie po výkone			

<sup>a</sup> Syndróm dopamínovej dysregulácie (DDS) je návyková porucha pozorovaná u niektorých pacientov liečených levodopou/karbidopou. U pacientov s touto poruchou dochádza ku kompulzívnemu zneužívaniu dopamínerných liekov v dávkach vyšších, ako sú dávky primerané na kontrolu motorických príznakov, čo môže mať v niektorých prípadoch za následok závažné dyskinézy (pozri tiež časť 4.4).

<sup>b</sup> Komplikácia spojená so zavedením pomôcky na podávanie lieku bola hlásená pomerne často tak v prípade nazojejunálnej sondy, ako aj u PEG-J. Tento nežiaduci účinok bol hlásený súčasne s 1 alebo viacerými z nasledujúcich nežiaducich účinkov, pozorovaných u nazojejunálnej sondy: bolesť orofarynxu, distenzia brucha, bolesť brucha, nepříjemné pocity v bruchu, bolesť, podráždenie hrdla, gastrointestinálne poranenie, krvácanie z pažeráku, úzkosť, dysfágia a vracanie. U PEG-J sondy bol tento nežiaduci účinok hlásený spolu s 1 alebo viacerými z nasledujúcich nežiaducich účinkov: bolesť brucha, nepříjemné pocity v bruchu, distenzia brucha, flatulencia alebo pneumoperitoneum. Ďalšie nezávažné nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené súčasne s komplikáciami pri zavedení systému na podávanie lieku, zahŕňali nepříjemné pocity v bruchu, bolesť v epigastriu, vred duodena, krvácanie z duodenálneho vredu, erozívnu duodenitídu, erozívnu gastritídu, gastrointestinálne krvácanie, peritonitídu, pneumoperitoneum, vred v tenkom čreve.

Dislokácia jejunálnej sondy späť do žalúdka alebo blokáda sondy vedie k opätovnému výskytu výkyvov motoriky.

Nasledovné ďalšie nežiaduce reakcie boli pozorované u perorálne podávanej levodopy/karbidopy a boli klasifikované ako zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ): hemolytická anémia, kŕč žuvacieho svalstva, Hornerov syndróm, mydriáza, okulogyrická kríza a Henochova-Schönleinova purpura. Nasledovné nežiaduce reakcie boli hlásené veľmi zriedkavo ( $< 1/10\,000$ ): agranulocytóza.

#### *Laboratórne parametre:*

Pri používaní levodopy/karbidopy boli opísané nasledovné laboratórne abnormality: zvýšenie dusíka v moči, zvýšenie alkalickkej fosfatázy, AST, ALT, LDH, bilirubínu, krvného cukru, kreatinínu, kyseliny močovej a pozitívny Coombsov test, zníženie hodnôt hemoglobínu a hematokritu. Bola zaznamenaná prítomnosť leukocytov, baktérií a krvi v moči.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Pridanie entakapónu do existujúcej liečby levodopou / inhibítorom DDC môže spôsobiť počiatočné zvýšenie dopamínergnej aktivity (napr. dyskinéza, nevoľnosť a vracanie). Zníženie dávky levodopy znižuje závažnosť a frekvenciu týchto dopamínergných reakcií.

#### *Poruchy kontroly impulzov*

U pacientov liečených agonistami dopamínu a / alebo inými dopamínernými terapiami obsahujúcimi levodopu vrátane Lecigonu sa môže vyskytnúť kompulzívne hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, kompulzívne míňanie a nakupovanie, hltavé prejedanie sa a kompulzívne prejedanie sa (pozri časť 4.4).

#### *Ospalosť a náhle záchvaty spánku*

Entakapón v kombinácii s levodopou bol spájaný s ospalosťou a náhlymi záchvatmi spánku u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov je preto potrebná opatrnosť (pozri časti 4.4 a 4.7).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Najvýznamnejšími klinickými symptómami predávkovania levodopou/karbidopou sú dystónia a dyskinéza. Blefarospazmus môže byť prvotným znakom predávkovania. Pyridoxín však nemá žiaden vplyv na zvrátenie účinku Lecigonu. Má sa monitorovať EKG a pacient má byť starostlivo pozorovaný pre možnosť vzniku arytmií, a ak je potrebné, má sa podať adekvátna antiarytmická liečba. Je potrebné zobrať do úvahy možnosť, že pacient okrem Lecigonu užíva aj iné lieky. Účinnosť dialýzy v liečbe predávkovania nie je známa. Vyskytli sa jednotlivé prípady predávkovania, v ktorých boli hlásené najvyššie denné dávky levodopy najmenej 10 000 mg a entakapónu najmenej 40 000 mg. Akútne symptómy a prejavy v týchto prípadoch predávkovania zahŕňali vzrušenie, stav zmätenosti, kómu, bradykardiu, ventrikulárnu tachykardiu, Cheynovo-Stokesovo dýchanie, zmenu sfarbenia pokožky, jazyka a očnej spojovky a zmenu sfarbenia moču.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, dopa a jej deriváty, ATC kód: N04BA03

Lecigon je kombinácia levodopy, monohydrátu karbidopy a entakapónu (pomer 4: 1: 4) v géli na kontinuálnu intestinálnu infúziu pri pokročilej Parkinsonovej chorobe so závažnými motorickými výkyvmi a hyperkinézou / dyskinézou.

Podľa súčasných poznatkov príznaky Parkinsonovej choroby súvisia s nedostatkom dopamínu v *corpus striatum*. Dopamín neprechádza hematoencefalickou bariérou.

Levodopa, metabolický prekurzor dopamínu, prechádza hematoencefalickou bariérou a zmierňuje príznaky choroby. Pretože levodopa sa extenzívne metabolizuje periférne v tkanivách, iba malá časť podanej dávky sa dostane do centrálného nervového systému, keď sa levodopa podáva bez inhibítorov metabolických enzýmov.

Karbidopa je periférny inhibítor DDC, ktorý znižuje periférny metabolizmus levodopy na dopamín, čím sprístupňuje viac levodopy pre mozog. Ak sa dekarboxylácia levodopy zníži súbežným podávaním DDC inhibítora, môže sa použiť nižšia dávka levodopy a môže sa znížiť výskyt nežiaducich účinkov, ako je nauzea.

Keď je dekarboxyláza inhibovaná DDC inhibítorom, stáva sa COMT dominantnou periférnou metabolickou cestou. Entakapon je reverzibilný, špecifický a hlavne periférne pôsobiaci inhibítor COMT určený na súčasné podávanie s levodopou. Entakapón znižuje klírens levodopy z krvi, čo vedie k zvýšeniu AUC vo farmakokinetickom profile levodopy. V dôsledku toho sa klinická odpoveď levodopy predlžuje.

Intestinálna infúzia jednotlivo testovaných dávok Lecigonu udržiava plazmatickú koncentráciu levodopy na rovnomernej úrovni v rámci individuálneho terapeutického okna.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Lecigon sa podáva zavedenou sondou priamo do dvanástnika alebo horného jejuna. V absorpcii levodopy, karbidopy a entakapónu existujú veľké inter- a intraindividuálne rozdiely. Levodopa aj entakapón sa rýchlo vstrebávajú a vylučujú. Karbidopa sa absorbuje a vylučuje o niečo pomalšie ako levodopa. Jedlá bohaté na veľké neutrálne aminokyseliny môžu spomaliť a znížiť absorpciu levodopy. Jedlo významne neovplyvňuje absorpciu entakapónu.

V otvorenej randomizovanej klinickej štúdií (n=11) so skríženým dizajnom, ktorá obsahovala Duodopu ako komparátor, viedlo intestinálne podávanie Lecigonu rýchlo k terapeutickým plazmatickým hladinám levodopy. Porovnateľné hladiny levodopy sa udržiavali počas infúzie tak pre Lecigon, ako aj pre Duodopu, ale počas dňa sa pozorovala postupne sa zvyšujúca plazmatická koncentrácia levodopy pre Lecigon v porovnaní s duodopou. Lecigon mal štatisticky významne vyššiu biologickú dostupnosť levodopy v porovnaní s duodopou vypočítanou počas infúzie,  $AUC_{0-14h}$  / dávka (pomer: 1,38; 95% interval spoľahlivosti [CI]: 1,26–1,51). Po ukončení infúzie hladiny levodopy rýchlo poklesli. Variabilita plazmatických koncentrácií levodopy u jednotlivca bola malá (13,8%) v rozmedzí 3 až 14 hodín po začiatku infúzie Lecigonu.

Príklad očakávaného profilu plazmatickej koncentrácie / času s konštantnou udržiavacou dávkou je uvedený na obrázku 1. V prípade potreby je možné použiť viac udržiavacích dávok denne / 24 hodín (popísané v časti 4.2 Dávkovanie).



**Obrázok 1:** Príklad profilu plazmatickej koncentrácie / času levodopy pre celkovú dennú dávku 800 mg levodopy s rannou dávkou (176 mg) a kontinuálnou udržiavacou dávkou (45 mg/h) počas dňa. (Simulácia z populačného PK modelu).

### Distribúcia

Distribučný objem tak v prípade levodopy (0,36-1,6 l/kg), ako aj entakapónu (0,27 l/kg) v rovnovážnom stave je pomerne malý, zatiaľ čo údaje o karbidope nie sú k dispozícii.

Levodopa sa viaže v malej miere na bielkoviny plazmy (približne 10-30%) a karbidopa sa viaže na približne 36%, zatiaľ čo entakapón sa silno viaže (približne 98%) - hlavne na sérový albumín. V terapeutických koncentráciách entakapón neinterferuje s inými vysoko účinnými látkami viazanými na bielkoviny (napr. warfarín, kyselina salicylová, fenylbutazón alebo diazepam), ani nie je významne ovplyvnený žiadnym z týchto liekov pri terapeutických alebo vyšších koncentráciách.

### Biotransformácia a eliminácia

Levodopa sa vo veľkej miere metabolizuje na rôzne metabolity: hlavnými metabolickými cestami sú dekarboxylácia pomocou dopadekarboxylázy (DDC) a O-metylácia pomocou COMT.

Karbidopa sa metabolizuje na dva hlavné metabolity, ktoré sa primárne vylučujú močom ako glukuronidy alebo nekonjugované zlúčeniny. Nezmenená karbidopa predstavuje 30% z celkového vylučovania močom.

Entakapón je takmer úplne metabolizovaný a metabolity sa vylučujú močom (10-20%) a žľou / stolicou (80-90%). Primárnou metabolickou cestou je glukuronidácia entakapónu a jeho aktívneho metabolitu, cis-izoméru. Cis-izomér predstavuje približne 5% z celkového množstva v plazme.

Celkový klírens je v rozmedzí 0,55-1,38 l/kg / hodinu pre levodopu a približne 0,70 l/kg/hodinu pre entakapón. Polčas je 0,6-1,3 hodiny pre levodopu, 2-3 hodiny pre karbidopu a 0,4-0,7 hodiny pre entakapón, ak sa podáva osobitne. Priemerný odhadovaný polčas levodopy počas liečby Lecigonom bol 2,0 hodiny.

Údaje zo štúdií *in vitro* s prípravkami mikrozómov ľudskej pečene naznačujú, že entakapón inhibuje cytochróm P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). Entakapón vykazoval malú alebo žiadnu inhibíciu iných typov izoenzýmov P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A a CYP2C19).

### Osobitné populácie

#### *Starší ľudia*

Ak sa levodopa podáva bez karbidopy a entakapónu, absorpcia levodopy je u starších osôb vyššia a eliminácia pomalšia ako u mladších osôb. Po podaní levodopy v kombinácii s karbidopou je však

absorpcia levodopy u starších a mladších jedincov podobná, ale AUC je u starších ľudí stále 1,5-krát vyššia v dôsledku poklesu aktivity a klirensu DDC súvisiaceho s vekom. Nie sú žiadne významné rozdiely AUC pre karbidopu alebo entakapón medzi mladšími (45-64 rokov) a staršími (65-75 rokov) jedincami.

#### *Pohlavie*

Biologická dostupnosť levodopy je významne vyššia u žien ako u mužov, a to aj v prítomnosti entakapónu. Tento rozdiel je spôsobený hlavne rozdielom v telesnej hmotnosti. Nie je rozdiel medzi pohlavím, pokiaľ ide o biologickú dostupnosť karbidopy alebo entakapónu.

#### *Porucha funkcie pečene*

Metabolizmus entakapónu je spomalený u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childa-Pugha), čo vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie entakapónu v absorpčnej aj eliminačnej fáze (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4). Nie sú k dispozícii žiadne špecifické farmakokinetické štúdie s levodopou a karbidopou u pacientov s poruchou funkcie pečene. Lecigon sa však odporúča podávať opatrne pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Lecigon sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene; pozri časť 4.3.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek neovplyvňuje farmakokinetiku entakapónu. Neexistujú žiadne špecifické farmakokinetické štúdie s levodopou a karbidopou u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Preto sa odporúča titrovať dávku opatrne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, vrátane tých, ktorí dostávajú dialýzu (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Konvenčné štúdie levodopy, karbidopy a entakapónu skúmané samotné alebo v kombinácii s ohľadom na farmakologickú bezpečnosť, všeobecnú toxicitu, genotoxicitu a karcinogenitu neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí.

V štúdiách všeobecnej toxicity pri opakovaných dávkach entakapónu sa predpokladalo, že anémia je pravdepodobne spôsobená schopnosťou entakapónu vytvárať cheláty so železom. Pokiaľ ide o reprodukčnú toxicitu entakapónu, bolo u králikov pozorované zníženie hmotnosti plodu a mierne oneskorený vývoj skeletu pri systémových hladinách expozície v terapeutickom rozmedzí.

Levodopa aj kombinácie karbidopy a levodopy spôsobili u králikov viscerálne a skeletálne malformácie.

Hydrazín je degradačný produkt karbidopy. V štúdiách na zvieratách vykazoval hydrazín významnú systémovú toxicitu, najmä pri vdýchnutí. Tieto štúdie uviedli, že hydrazín je hepatotoxický, má toxicitu pre CNS (aj keď to nie je opísané po perorálnom podávaní) a je genotoxický a karcinogénny (pozri tiež časť 4.4).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sodná soľ karmelózy  
kyselina chlór vodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.



### **6.3 Čas použiteľnosti**

26 týždňov

Otvorená náplň: Použite okamžite. Liek je možné používať až 24 hodín po vybratí z chladničky. Dávkovaciu pumpu s nainštalovanou náplňou je možné nosiť pri tele až 16 hodín. Počas liečby v noci sa pumpa nemá nosiť pri tele, ale môže sa napríklad nachádzať na nočnom stolíku. Akúkoľvek nepoužitú dávku zlikvidujte.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte a prepravujte v chlade (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

47 ml gélu v polypropylénovej náplni. Široký koniec je utesnený gumovým uzáverom vyrobeným z polyizoprénovej gummy a otvor na ENFit výstupný konektor je utesnený uzáverom vyrobeným z polypropylénu.

Škatuľa so 7 náplňami.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Náplne sú určené len na jednorazové použitie. Nepoužívajte opakovane už otvorenú náplň. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

LobSor Pharmaceuticals AB  
Kålsängsgränd 10 D  
SE-753 19 Uppsala  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

27/0199/21-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. júla 2021  
Dátum posledného predĺženia:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2023