

18. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lecigon, enteralgel**

**0. D.SP.NR.**

31750

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lecigon

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder 20 mg levodopa, 5 mg carbidopamonohydrat (tilsvarende 4,6 mg vandfri carbidopa) og 20 mg entacapon.

47 ml (1 cylinderampul) indeholder 940 mg levodopa, 235 mg carbidopamonohydrat og 940 mg entacapon.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml gel indeholder 3,5 mg natrium (1 cylinderampul indeholder 166 mg natrium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Enteralgel

Gul eller gulrød, uigennemsigtig, viskøs gel.

pH: 4,5-5,5

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af fremskreden levodopa-responderende Parkinsons sygdom med svære motoriske fluktuationer og hyperkinesier eller dyskinesier, når andre tilgængelige kombinationer af orale lægemidler mod Parkinsons sygdom ikke har givet tilfredsstillende resultater.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

Til enteral anvendelse (se pkt. 6.6). Dosis bør titreres for at opnå det optimale kliniske respons hos den enkelte patient, hvilket indebærer at maksimere den funktionelle ON-tid i løbet af dagen ved at minimere antallet og varigheden af OFF-perioder (bradykinesier) og minimere ON-tiden med invaliderende dyskinesier.

Den totale daglige Lecigon-dosis består af tre individuelt justerede doser: bolusdosen om morgenen, den kontinuerlige vedligeholdelsesdosis og ekstra bolusdoser. Behandlingen er som regel begrænset til patientens vågne periode. Hvis det er medicinsk forsvarligt, kan Lecigon administreres i op til 24 timer/døgnet. Den anbefalede daglige maksimumdosis er 100 ml (hvilket svarer til 2.000 mg levodopa, 500 mg carbidopamonohydrat og 2.000 mg entacapon – se også pkt. 4.4).

I forbindelse med vedligeholdelsesdosen ser plasmakoncentrations-/tidsprofilen for levodopa noget anderledes ud end den profil, der er set tidligere med enteralgel med levodopa/carbidopa alene, idet der ses en gradvist stigende koncentration af levodopa i plasma i løbet af dagen. Der er et eksempel på plasmakoncentrations-/tidsprofilen ved brug af Lecigon i pkt. 5.2. Hvis patienten har behov for det, kan pumpen forudprogrammeres til at administrere op til tre vedligeholdelsesdoser i løbet af dagen/døgnet. I tilfælde af dyskinesier sidst på dagen, kan det være relevant med reduktioner på 10-20 % midt på dagen. Alle vedligeholdelsesdoser bør titreres, indtil den ønskede kliniske virkning er opnået.

Funktionen til gentagne vedligeholdelsesdoser kan eksempelvis også være nyttig hos patienter med persisterende dyskinesier eller stivhed med tilbagevendende behov for ekstra doser sidst på dagen eller hos patienter i 24-timers behandling, som har behov for reduktion af vedligeholdelsesdosen i løbet af natten.

*Morgendosis*

Morgendosen administreres via pumpen for at opnå det terapeutiske dosisniveau hurtigt (inden for 30 minutter). Dosen justeres i trin af 0,1 ml (2 mg). Den totale morgendosis er normalt 5-10 ml, svarende til 100-200 mg levodopa. Den totale morgendosis bør ikke overstige 15 ml (300 mg levodopa).

*Kontinuerlig vedligeholdelsesdosis*

Den kontinuerlige vedligeholdelsesdosis administreres via pumpen for at fastholde det terapeutiske dosisniveau. Vedligeholdelsesdosen justeres i trin af 2 mg/time (0,1 ml/time). Den totale vedligeholdelsesdosis er normalt 0,7-5,0 ml/time (15-100 mg levodopa/time). Den anbefalede daglige maksimumdosis er 100 ml (2.000 mg levodopa).

*Ekstra bolusdoser*

Ekstra doser gives efter behov, hvis patienten bliver hypokinetisk. Den ekstra dosis er normalt under 3 ml, men den tilpasses individuelt. Hvis behovet for ekstra doser overstiger 5 doser om dagen, bør det overvejes at øge den kontinuerlige vedligeholdelsesdosis.

*Titrering i forbindelse med skift fra levodopa/carbidopa til Lecigon*

Lecigon indeholder entacapon, som forstærker virkningen af levodopa. Det kan derfor være nødvendigt at reducere den totale daglige dosis Lecigon med gennemsnitligt 20-35 % i forhold til patientens tidligere dosis af levodopa og carbidopa uden catechol-O-methyltransferase-hæmmere (COMT-hæmmere). Eftersom entacapons virkning på levodopa er dosisafhængig, må der forventes en større dosisreduktion hos højdosis-patienter.

Den indledende dosistilpasning afhænger af patientens daglige indtagelse af levodopa. Morgendosen bør være af samme størrelse som den tidligere morgendosis af levodopa for at opnå en terapeutisk plasmakoncentration så hurtigt som muligt plus den nødvendige volumen for at fylde sonden. Den kontinuerlige vedligeholdelsesdosis bør baseres på patientens daglige indtagelse af levodopa (eksklusive morgendosen) og indledningsvist reduceres til 65 % af den tidligere daglige indtagelse af levodopa. Herefter titreres doserne gradvist på baggrund af kliniske symptomer, indtil den ønskede virkning er opnået.

*Eksempel på indledende dosistilpasning inden titrering:*

Tidligere total daglig dosis af levodopa: 1.360 mg

Tidligere morgendosis af levodopa: 100 mg

Tidligere daglig indtagelse af levodopa (eksklusive morgendosen): 1.260 mg/dag

Morgendosis: 100 mg

Svarer til en volumen på: 100 mg / 20 mg/ml = 5 ml

Total morgendosis: 5 ml + 3 ml (volumen til fyldning af sonden) = 8 ml

Kontinuerlig vedligeholdelsesdosis: 1.260 mg/dag

Kontinuerlig vedligeholdelsesdosis reduceres til 65 %. 1.260 mg/dag x 0,65 = 819 mg/dag

Indtagelse pr. time (beregnet ud fra 16 timers administration om dagen): 819 mg / 16 timer= 51 mg/time

Svarende til en flowhastighed i timen på: 51 mg/time / 20 mg/ml = 2,5–2,6 ml/time

*Titrering i forbindelse med skift fra levodopa/benserazid til Lecigon*

Entacapon øger biotilgængeligheden af levodopa fra standardpræparater med levodopa/benserazid en smule mere (5-10 %) end levodopa fra standardpræparater med levodopa/carbidopa. Der er ikke udført studier med skift fra levodopa/benserazid til Lecigon.

*Titrering i forbindelse med skift fra levodopa/carbidopa/entacapon til Lecigon*

Den indledende dosistilpasning afhænger af patientens daglige indtagelse af levodopa. Den indledende morgendosis bør være af samme størrelse som den tidligere morgendosis af levodopa plus den nødvendige volumen for at fylde sonden. Den kontinuerlige vedligeholdelsesdosis ombyttes 1:1 og er baseret på patientens daglige indtagelse af levodopa (eksklusive morgendosen). Herefter titreres doserne gradvist på baggrund af kliniske symptomer, indtil den ønskede virkning er opnået.

Der er ikke udført studier med skift fra kombinationsbehandling med levodopa/DDC-hæmmer/tolcapon til Lecigon.

*Skift fra samtidig levodopa/carbidopa og dopaminagonistbehandling til Lecigon*

Ved skift fra dopaminagonistbehandling til monoterapi med Lecigon bør der tages højde for risikoen for seponeringssymptomer, og pludselig seponering af dopaminagonisten bør undgås.

*Behandlingskontrol*

Efter den indledende titrering finjusteres morgen- og vedligeholdelsesdosen i løbet af nogle få uger.

Lecigon gives indledningsvist som monoterapi. Om nødvendigt kan patienten tage andre antiparkinsonmidler samtidig (se også pkt. 4.3 og 4.5 vedrørende samtidig behandling for Parkinsons sygdom). Hvis behandlingen med andre antiparkinsonmidler bliver seponeret eller ændret, kan det være nødvendigt at justere Lecigon-doserne.

En pludselig tilbagegang i behandlingsrespons med gentagende motoriske fluktuationer bør vække mistanke om, at sonden har flyttet sig fra duodenum/jejunum til ventriklen. Sondens placering bør bestemmes ved røntgen. Hvis den er forkert placeret, skal enden af sonden placeres i duodenum/jejunum igen.

*Behandling i forbindelse med demens*

I tilfælde af formodet eller diagnosticeret demens med nedsat konfusionstærskel bør pumpen kun håndteres af plejepersonale eller pårørende.

*Misbrug af lægemidlet*

Ved mistanke om misbrug af lægemidlet er der en låsefunktion i den pumpe, der anvendes sammen med Lecigon (Crono LECIG). Denne funktion gør det umuligt for patienten at ændre pumpens indstillinger.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af Lecigon i den pædiatriske population, for så vidt angår indikationen fremskreden Parkinsons sygdom med svære motoriske fluktuationer og hyperkinesier/dyskinesier.

*Geriatrisk population*

Der er betydelig erfaring med anvendelse af levodopa/carbidopa/entacapon til ældre patienter. Doserne tilpasses individuelt til alle patienter, herunder ældre patienter, gennem titrering.

*Leverinsufficiens*  
Doseringen af Lecigon tilpasses individuelt gennem titrering til den dosis, der giver optimal virkning (der svarer til individuelt optimerede plasmaeksponeringer for levodopa, carbidopa og entacapon). Derved tages der højde for den mulige indvirkning af nedsat leverfunktion på eksponeringen for levodopa, carbidopa og entacapon. Der er ikke udført farmakokinetiske studier af carbidopa og levodopa hos patienter med nedsat leverfunktion. Eliminationen af entacapon er reduceret hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Dosistitrering bør derfor udføres med forsigtighed hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Det kan være nødvendigt at reducere dosen (se pkt. 5.2). Lecigon bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion; se pkt. 4.3.

*Nyreinsufficiens*

Doseringen af Lecigon tilpasses individuelt gennem titrering til den dosis, der giver optimal virkning (der svarer til individuelt optimerede plasmaeksponeringer for levodopa, carbidopa og entacapon). Derved tages der højde for den mulige indvirkning af nedsat nyrefunktion på eksponeringen for levodopa, carbidopa og entacapon. Nyreinsufficiens påvirker ikke farmakokinetikken af entacapon. Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier af levodopa og carbidopa hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosistitrering bør derfor udføres med forsigtighed hos patienter med svær nyreinsufficiens, herunder patienter i dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Afbrydelse af behandlingen

Behandlingen med Lecigon kan til enhver tid afbrydes ved at trække sonden ud og lade såret hele.

Patienten bør overvåges nøje i tilfælde af pludselig dosisreduktion eller seponering af behandlingen med Lecigon, især hvis patienten får antipsykotika; se pkt. 4.4.

Hvis behandlingen bliver seponeret, bør patienten have anden behandling.

Administration

Lecigon er en gel til kontinuerlig enteral administration (administration til duodenum eller øvre jejenum). Crono LECIG (CE 0476) er den eneste pumpe, der må anvendes til administration af Lecigon. **Pumpen leveres med en manual, der indeholder en brugervejledning til den bærbare pumpe.**

Det bør overvejes at anvende en midlertidig nasoduodenal/nasojejunal sonde for at vurdere, om patienten responderer favorabelt på denne behandlingsmetode, inden der anbringes en permanent perkutan endoskopisk gastrostomi med jejunalsonde (PEG-J). Hvis lægen skønner, at en sådan vurdering ikke er nødvendig, kan den nasojejunale testfase springes over og behandlingen iværksættes direkte med anbringelse af PEG-J.

Ved langvarig administration bør gelen administreres med en bærbar pumpe direkte ind i duodenum eller øvre jejenum via en permanent sonde via perkutan endoskopisk gastrostomi med en ydre transabdominal sonde og en indre enteralsonde. Alternativt kan en radiologisk gastrojejunostomi overvejes, hvis perkutan endoskopisk gastrostomi af en eller anden årsag ikke er velegnet. Operationen og dosisjusteringen bør udføres i samarbejde med en neurologisk klinisk.

*Udskiftning af cylinderampul*

For at anvende en ny cylinderampul skal cylinderampullen kobles til den bærbare pumpe, og systemet kobles til sonden i henhold til anvisningerne.

Cylinderampullen er kun til engangsbrug og må ikke anvendes i mere end 24 timer.

Doseringspumpen med påsat cylinderampul kan bæres tæt på kroppen i op til 16 timer. Ved behandling natten over bør pumpen ikke bæres tæt på kroppen. Den kan eksempelvis anbringes på natbordet.

Efter åbning kan en cylinderampul anvendes indtil næste dag, dvs. op til 24 timer efter første åbning. Cylinderampullen skal tages ud af pumpen efter 24 timer, eller når den er brugt op, afhængigt af hvad der indtræffer først.

Gelen kan blive let gul/rødlig i den sidste del af opbevaringstiden. Dette har ingen indvirkning på koncentrationen af medicin eller behandlingens virkning.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Snævervinklet glaukom.
* Svær hjerteinsufficiens.
* Svær hjertearytmi.
* Akut apopleksi.
* Svær leverinsufficiens.
* Administration af non-selektive MAO-hæmmere og selektive MAO type A-hæmmere er kontraindiceret ved brug af Lecigon. Disse hæmmere skal seponeres mindst to uger inden påbegyndelse af behandling med Lecigon. Lecigon kan administreres samtidig med en MAO-hæmmer med selektivitet for MAO-type B (f.eks. selegilinhydrochlorid) i fremstillerens anbefalede dosis (se pkt. 4.5).
* Tilstande, hvor adrenerge lægemidler er kontraindiceret, f.eks. fæokromocytom, hyperthyroidisme og Cushings syndrom.
  + Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse i anamnesen.
  + Mistænkelige ikke-diagnosticerede hudlæsioner eller tidligere melanom (levodopa kan aktivere malignt melanom).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lecigon anbefales ikke til behandling af lægemiddelinducerede ekstrapyramidale reaktioner.

Lecigon bør administreres med forsigtighed til patienter med iskæmisk sygdom, svær kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, astma bronchiale, nyre- eller leversygdom eller endokrine sygdomme eller tidligere mavesår eller krampeanfald.

Hos patienter, der tidligere har haft myokardieinfarkt, og som har efterfølgende nodale eller ventrikulære arytmier, bør hjertefunktionen overvåges med særlig omhu i den indledende dosisjusteringsperiode.

Alle patienter, der behandles med Lecigon, bør overvåges omhyggeligt med hensyn til udvikling af mentale forandringer, depression med selvmordstendenser og andre alvorlige mentale forandringer. Patienter med tidligere eller eksisterende psykose bør behandles med forsigtighed.

Samtidig administration af neuroleptika med dopaminreceptor-blokerende egenskaber, specielt D2-receptorantagonister, bør ske med forsigtighed, og patienten bør observeres omhyggeligt for aftagende antiparkinsoneffekt eller forværring af parkinsonsymptomer, se pkt. 4.5.

Patienter med kronisk åbenvinklet glaukom kan behandles med Lecigon med forsigtighed, forudsat at det intraokulære tryk er velkontrolleret, og patienten overvåges nøje med hensyn til ændringer i det intraokulære tryk.

Lecigon kan inducere ortostatisk hypotension. Lecigon bør derfor gives med forsigtighed til patienter, der anvender andre lægemidler, som kan forårsage ortostatisk hypotension; se pkt. 4.5.

Det aktive stof i Lecigon er blevet forbundet med døsighed og perioder med pludseligt indsættende søvn hos patienter med Parkinsons sygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner (se pkt. 4.7 og 4.8).

Der er rapporteret om et syndrom, der ligner malignt neuroleptikasyndrom (NMS), og som omfatter muskelstivhed, forhøjet kropstemperatur, mentale forandringer (f.eks. agitation, konfusion, koma) og øget serumkreatinfosfokinase, ved pludselig seponering af antiparkinsonmidler. Der er set sjældne tilfælde af rabdomyolyse sekundært til malignt neuroleptikasyndrom eller svære dyskinesier hos patienter med Parkinsons sygdom. Siden markedsføringen af entacapon er der rapporteret om enkeltstående tilfælde af NMS, særligt efter pludselig dosisreduktion eller seponering af entacapon og andre samtidige dopaminerge lægemidler. Hvis Lecigon-dosen pludselig reduceres eller seponeres, bør patienten observeres nøje, især hvis patienten også får antipsykotika/neuroleptika.

Patienter skal monitoreres regelmæssigt for udvikling af patologiske vane- og impulshandlinger. Patienter og behandlere skal gøres opmærksomme på, at adfærdssymptomer på patologisk vane- og impulskontrol, inklusive patologisk spillelyst, forøget libido og hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, som bliver behandlet med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, herunder Lecigon. Det anbefales at genoverveje behandlingen, hvis disse symptomer opstår

Epidemiologiske studier har vist, at parkinsonpatienter har en højere risiko for at udvikle melanomer end befolkningen som helhed. Det er uklart, om den observerede øgede risiko skyldes Parkinsons sygdom eller andre faktorer, såsom lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom. Patienter og sundhedspersoner opfordres derfor til regelmæssigt at monitorere for melanomer under brugen af Lecigon. Ideelt set bør de regelmæssige hudundersøgelser udføres af relevant kvalificerede personer (f.eks. dermatologer).

Hvis der er behov for generel anæstesi, kan behandling med Lecigon fortsætte, så længe patienten kan indtage væske og lægemidler peroralt. Hvis det er nødvendigt at afbryde behandlingen midlertidigt, kan behandlingen med Lecigon genoptages med samme dosis som før, så snart peroral væske kan indtages.

Det kan være nødvendigt at reducere Lecigon-dosen for at undgå levodopa-inducerede dyskinesier.

Det anbefales at vurdere den hepatiske, hæmatopoietiske, kardiovaskulære og renale funktion regelmæssigt ved forlænget behandling med Lecigon.

Lecigon indeholder hydrazin, et nedbrydningsprodukt fra carbidopa, som kan være genotoksisk og muligvis karcinogent. Den gennemsnitlige, anbefalede, daglige dosis af Lecigon er 46 ml (svarende til 1,6 mg hydrazin/dag), og den anbefalede maksimumdosis af Lecigon er 100 ml (svarende til maksimum 3 5 mg hydrazin/dag). Den kliniske betydning af denne hydrazineksponering kendes ikke.

Tidligere operation i den øvre del af abdomen kan medføre vanskeligheder ved etablering af gastrostomi eller jejunostomi.

Rapporterede komplikationer til levodopa/carbidopa i de kliniske studier og efter markedsføringen omfatter absces, bezoar, ileus, erosion/ulcus på implantatstedet, tarmblødning, tarmiskæmi, tarmobstruktion, tarmperforation, invagination, pankreatitis, peritonitis, pneumoni (inklusive aspirationspneumoni), pneumoperitoneum, postoperativ sårinfektion og sepsis. Bezoarer er konkrementer, der er dannet af ufordøjeligt materiale (såsom ufordøjelige fibre fra grøntsager eller frugt) i mave-tarm-kanalen. En bezoar i den øverste del af jejunum kan fungere som udgangspunkt for intestinal obstruktion eller invagination. De fleste bezoarer findes i mavesækken, men de kan også ses andre steder i mave-tarm-kanalen. Mavesmerter kan være et symptom på de ovenfor anførte komplikationer. Nogle af disse hændelser kan medføre alvorlige konsekvenser, f.eks. operation og/eller dødsfald. Patienterne skal rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever symptomer på nogle af de førnævnte hændelser.

Nedsat evne til at anvende systemet (pumpe, sonder) kan føre til komplikationer. I så tilfælde skal en plejeperson (f.eks. en sygeplejerske, sygehjælper eller pårørende) hjælpe patienten.

En pludselig eller gradvis forværring af bradykinesi kan være tegn på obstruktion i sondesystemet af en eller anden årsag og skal undersøges.

De aktive stoffer i Lecigon er blevet sat i forbindelse med vægttab, og plejepersoner bør derfor være opmærksomme på vægttab. Det anbefales at monitorere vægten for at undgå svært vægttab. Dette gælder i særdeleshed hos patienter med diarré. Hos patienter, der oplever diarré, anbefales det at følge op på vægten for at undgå for stort vægttab. Langvarig eller persisterende diarré, som indtræder under brug af entacapon, kan være tegn på colitis. I tilfælde af langvarig eller persisterende diarré bør lægemidlet seponeres, og velegnede behandlinger og undersøgelser bør overvejes.

Hvis det skønnes nødvendigt at udskifte Lecigon med enten levodopa eller en DDC-hæmmer uden entacapon eller en anden dopaminerg behandling, bør udskiftningen ske i et langsomt tempo. Det kan være nødvendigt at øge levodopadosen.

Hos patienter, der oplever progressiv anoreksi, asteni og vægttab inden for en relativt kort periode, bør det overvejes at gennemføre en generel helbredsundersøgelse, inklusive vurdering af leverfunktionen.

Levodopa/carbidopa kan forårsage falsk-positive resultater ved brug af urinstix til undersøgelse for ketoner i urinen. Det hjælper ikke noget at koge urinprøven. Brug af gluoseoxidasemetoder kan medføre falsk-negative resultater for glukosuri.

Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der medfører overdreven brug af lægemidlet hos visse patienter i behandling med levodopa/carbidopa. Før initiering af behandling skal patienter og plejere advares om den potentielle risiko for udvikling af DDS (se også pkt. 4.8).

Ved mistanke om misbrug af lægemidlet er der en låsefunktion i den pumpe, der anvendes sammen med Lecigon (Crono LECIG).

Der er rapporteret om polyneuropati hos patienter i behandling med Duodopa (enteralgel med levodopa/carbidopa). Det skal undersøges, om patienten har polyneuropati i anamnesen, tegn på polyneuropati eller kendte risikofaktorer for polyneuropati før opstart af behandlingen og regelmæssigt derefter.

Dette lægemiddel indeholder 3,5 mg natrium pr. ml. Hver cylinderampul indeholder 166 mg natrium, svarende til 8,3 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Lecigon. Følgende interaktioner er kendt fra kombinationer af levodopa/carbidopa og entacapon/levodopa/carbidopa.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Lecigon og følgende lægemidler:

Antihypertensiva

Symptomatisk postural hypotension er forekommet, når kombinationer af levodopa og en decarboxylase-hæmmer er blevet tilføjet behandlingen hos patienter, der allerede fik antihypertensiva. Dosisjustering af det antihypertensive lægemiddel kan være nødvendig.

Antidepressiva

Administration af non-selektive MAO-hæmmere og selektive MAO type A-hæmmere er kontraindiceret ved brug af Lecigon. Behandling med sådanne hæmmere skal seponeres mindst to uger inden påbegyndelse af behandling med Lecigon (se pkt. 4.3).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om bivirkninger, herunder hypertension og dyskinesi, som følge af samtidig administration af tricykliske antidepressiva og carbidopa/levodopa-præparater.

Et betydeligt antal patienter med Parkinsons sygdom er blevet behandlet med kombinationen levodopa, carbidopa, entacapon og tricykliske antidepressiva, og der er ikke observeret nogen farmakodynamiske interaktioner. Der bør imidlertid udvises forsigtighed ved samtidig brug af antidepressiva og Lecigon.

Antikolinerge lægemidler

Antikolinerge lægemidler kan virke synergistisk med levodopa med hensyn til reduktion af tremor. Kombineret brug kan dog forværre abnorme, ufrivillige bevægelser. Antikolinerge lægemidler kan nedsætte virkningen af levodopa ved at forsinke absorptionen. Dosisjustering af Lecigon kan være nødvendig.

Andre antiparkinsonmidler

Lecigon kan tages samtidig med en MAO-hæmmer med selektivitet for MAO-type B, f.eks. selegilinhydrochlorid, i den anbefalede dosis. Samtidig brug af selegilin og levodopa/carbidopa er blevet forbundet med alvorlig ortostatisk hypotension. Det kan derfor være nødvendigt at reducere Lecigon-dosen ved tilføjelse af en selektiv MAO B-hæmmer.

Amantadin og dopaminagonister, såsom piribedil, virker synergistisk med levodopa og kan øge levodopa-relaterede bivirkninger. Dosisjustering af Lecigon kan være nødvendig.

Andre lægemidler

Dopaminreceptorantagonister (visse antipsykotika, f.eks. phenothiaziner, butyrophenoner og risperidon, og antiemetika, f.eks. metoclopramid), benzodiazepiner, isoniazid, phenytoin og papaverin kan reducere den terapeutiske virkning af levodopa. Patienter, der tager disse lægemidler sammen med Lecigon, bør overvåges nøje for nedsat terapeutisk respons.

Sympatomimetika kan øge kardiovaskulære bivirkninger relateret til levodopa.

Levodopa danner et chelat med jern i mave-tarm-kanalen, hvilket fører til reduceret absorption af levodopa. Lecigon og orale jernpræparater bør derfor tages med mindst 2-3 timers mellemrum. Jernpræparatet kan eksempelvis tages ved sengetid, hvis patienten ikke anvender pumpen om natten.

Som følge af entacapons affinitet for P450 2C9 in vitro (se pkt. 5.2) kan Lecigon påvirke lægemidler, der metaboliseres via dette isoenzym, såsom S-warfarin. I et interaktionsstudie med raske frivillige forårsagede entacapon imidlertid ingen ændring i plasmaniveauet af S-warfarin, hvorimod arealet under kurven (AUC) for R-warfarin steg med gennemsnitligt 18 % (90 %-konfidensinterval: 11-26 %). INR-værdien steg med gennemsnitligt 13 % (90 %-konfidensinterval: 6-19 %). Det anbefales derfor at måle INR ved opstart af behandling med Lecigon hos patienter, der får warfarin.

Der er ikke udført studier af virkningen på biotilgængeligheden af levodopa ved samtidig administration af Lecigon og antacida.

Interaktioner med mad

Da levodopa konkurrerer med visse aminosyrer, kan absorptionen af levodopa være påvirket hos patienter, der er på proteinrig diæt.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af levodopa/carbidopa/entacapon til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet med de enkelte aktive stoffer (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Lecigon bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre fordelene for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Amning

Levodopa og muligvis også dets metabolitter udskilles i human mælk. Der er set laktationshæmning under behandling med levodopa.

Det er ukendt, om carbidopa og entacapon eller metabolitter deraf udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist udskillelse af carbidopa og entacapon i mælken, men det er ukendt, om de udskilles i human mælk.

Der er utilstrækkelige oplysninger om virkningen af levodopa/carbidopa/entacapon eller metabolitter deraf hos nyfødte/spædbørn. Derfor bør amning undgås under behandling med Lecigon.

Fertilitet

I prækliniske studier med carbidopa, levodopa eller levodopa alene er der ikke observeret uønsket virkning på fertiliteten. Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr med kombinationen af levodopa, carbidopa og entacapon.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lecigon kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad. Levodopa, carbidopa og entacapon kan forårsage ortostatisk hypotension og svimmelhed. Derfor skal der udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

Patienter i behandling med Lecigon, som viser tegn på døsighed og/eller pludselige søvnanfald, skal vejledes i at undgå at føre motorkøretøj og deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem selv eller andre for risiko for alvorlig skade eller død (f.eks. betjening af maskiner), indtil sådanne tilbagevendende episoder og døsighed er ophørt; se også pkt. 4.4 og 4.8.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den forventede sikkerhedsprofil for Lecigon er baseret på de tilgængelige data for levodopa/carbidopa-enteralgel og oral levodopa/carbidopa/entacapon fra kliniske studier og erfaringen efter markedsføring.

Kvalme og dyskinesi er blandt de lægemiddelrelaterede bivirkninger, som forekommer hyppigt med levodopa/carbidopa-enteralgel, og som derfor også kan forekomme med Lecigon. Mavesmerter, komplikationer i forbindelse med anlæggelse af sonden, store mængder granulationsvæv, erytem ved incisionsstedet, postoperativ sårinfektion, udflåd efter indgrebet, smerter i forbindelse med indgrebet og reaktion på indgrebsstedet er blandt de bivirkninger relateret til sondesystemet og indgrebet, som forekommer hyppigt med levodopa/carbidopa-enteralgel, og som derfor også kan forekomme med Lecigon. De fleste af disse bivirkninger blev rapporteret tidligt i studierne, dvs. inden for de første 28 dage efter anlæggelse af den perkutane endoskopiske gastrostomi.

De hyppigst indberettede bivirkninger med oral levodopa/carbidopa/entacapon er dyskinesier (forekommer hos cirka 19 % af patienterne); gastrointestinale symptomer, herunder kvalme og diarré (forekommer hos cirka 15 % og 12 % af patienterne); muskel- og bindevævsforstyrrelser (forekommer hos cirka 12 % af patienterne) og harmløs brun misfarvning af urinen (kromaturi) (forekommer hos cirka 10 % af patienterne). Der er set alvorlige bivirkninger i form af gastrointestinal blødning (ikke almindelig) og angioødem (sjælden) i kliniske studier med oral levodopa/carbidopa/entacapon eller entacapon i kombination med levodopa/DDC-hæmmer.

Alvorlig hepatitis (primært med kolestatiske elementer), rabdomyolyse og malignt neuroleptikasyndrom kan forekomme med oral levodopa/carbidopa/entacapon, selvom der ikke er set nogen tilfælde i kliniske studier.

Der er udført et farmakokinetisk studie med Lecigon, der omfattede 11 patienter med fremskreden Parkinsons sygdom. De bivirkninger, der blev vurderet at være relateret til Lecigon, var hovedpine, kvalme og svimmelhed. Der blev ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger i dette 2-dages studie. Ingen bivirkninger blev vurderet at være relateret til pumpen under administration af Lecigon.

Bivirkningstabel

I tabel 1 nedenfor er der en oversigt over de bivirkninger relateret til lægemidlet, sondesystemet og indgrebet, der er set i kliniske studier og efter markedsføringen ved brug af levodopa/carbidopa-enteralgel og oral levodopa/carbidopa/entacapon. Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse og hyppighed.

Hvad angår oral levodopa/carbidopa/entacapon, er bivirkningerne i tabel 1 indsamlet fra dobbeltblindede kliniske studier og data indhentet efter markedsføringen vedrørende brug af entacapon som kombinationsbehandling med levodopa/DDC-hæmmer.

**Tabel 1. Bivirkninger baseret på data fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring af levodopa/carbidopa-enteralgel og/eller oral levodopa/carbidopa/entacapon.**

| **MedDRA-Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig**  **(≥ 1/10)** | **Almindelig**  **(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig**  **(≥ 1/1000 til < 1/100)** | **Sjælden**  **(≥ 1/10.000 til < 1/1000)** | **Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lægemiddelrelaterede bivirkninger** | | | | | |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Urinvejs-infektion |  |  |  |  |
| Blod og lymfesystem |  | Anæmi | Leukopeni  Trombocytopeni |  | Agranulocytose |
| Immunsystemet |  |  |  |  | Anafylaktisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | Vægttab | Øget aminosyre­niveau (øget methylmalon­syre)  Øget homocystein-niveau i blodet  Nedsat appetit  Vægtøgning  Vitamin B6-mangel  Vitamin B12-mangel |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser | Angst  Depression  Søvnløshed | Mareridt  Agitation  Konfusion  Hallucinationer  Impulskontrol­forstyrrelser  Psykotiske forstyrrelser  Søvnanfald  Søvnforstyrrel­ser | Fuldbyrdet selvmord  Desorientering  Eufori  Frygt  Øget libido (se pkt. 4.4).  Selvmordsforsøg/selvmordsadfærd | Unormal tanke­virksomhed | Dopaminergt dysregulerings­syndroma |
| Nervesystemet | Dyskinesi Parkinsons sygdom/forværring af parkinsonisme (f.eks. bradykinesi) | Svimmelhed  Dystoni  Hovedpine Hypæstesi  On-off-fænomen  Paræstesi  Polyneuropati  Døsighed  Synkope  Tremor  Hyperkinesi | Ataksi  Kramper |  | Malignt neuroleptikasyndrom, Hukommelses­forstyrrelser, Demens |
| Øjne |  | Sløret syn | Snævervinklet glaukom  Blefarospasme  Dobbeltsyn  Optisk iskæmisk neuropati |  |  |
| Hjerte |  | Uregelmæssig hjertefrekvens  Anden iskæmisk hjertesygdom end myokardie­infarkt (f.eks. angina pectoris) | Hjertebanken  Myokardieinfarkt |  |  |
| Vaskulære sygdomme | Ortostatisk hypotension | Hypertension  Hypotension | Flebitis |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Dyspnø  Orofaryngeale smerter  Aspirations­pneumoni | Dysfoni | Abnormt vejrtrækningsmønster |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme  Forstop­pelse  Diarré | Abdominal udspiling  Mavesmerter  Ubehag i maven  Mundtørhed  Dysgeusi  Dyspepsi  Dysfagi  Flatulens  Opkastning | Colitis,  Gastrointestinal blødning  Øget spytsekretion | Bruksisme  Glossalgi  Hikke  Misfarvning af spyt |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Abnorme levertal |  | Hepatitis (primært med kolestatiske elementer) |
| Hud og subkutane væv |  | Kontakt­dermatit  Hyperhidrose  Pruritus  Udslæt | Alopeci  Erytem  Urticaria  Misfarvning af hud, hår, negle og sved | Malignt melanom (se pkt. 4.3)  Angioødem |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Smerter i muskler og væv og muskulo­skeletale smerter | Artralgi  Muskelspasmer  Nakkesmerter |  |  | Rabdomyolyse |
| Nyrer og urinveje | Kromaturi | Urininkontinens  Urinretention |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Priapisme |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  | Asteni  Brystsmerter  Fatigue  Gangforstyr­relser  Smerter  Perifert ødem | Utilpashed |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Fald |  |  |  |  |
| **Bivirkninger relateret til sondesystemet og indgrebet** | | | | | |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Post­operativ sårinfektion | Cellulitis på incisionsstedet  Infektion efter indgrebet | Postoperativ absces |  | Sepsis |
| Mave-tarm-kanalen | Mave­smerter | Ubehag i maven  Smerter i øvre del af maven  Peritonitis,  Pneumoperi­toneum | Bezoar, Iskæmisk kolitis  Gastrointestinal iskæmi  Gastrointestinal obstruktion  Pancreatitis  Blødning i tyndtarmen  Ulcus i tyndtarmen  Perforation af tyktarmen  Invagination |  | Gastrisk perforation  Gastrointestinal perforation  Iskæmi i tyndtarmen  Perforation af tyndtarmen |
| Hud og subkutane væv | Store mængder granula­tionsvæv |  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet | Komplikationer efter anlæggelse af sondenb | Forskydning af sondesystemet  Blokering af sondesystemet |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlings­komplikationer | Erytem på incisions­stedet  Udflåd efter indgrebet  Smerter ifm. indgrebet  Reaktion på indgrebs­stedet | Gastrointestinal stomakompli­kation  Smerter på incisionsstedet  Postoperativ ileus  Komplikation efter indgrebet  Ubehag efter indgrebet  Blødning efter indgrebet |  |  |  |

a Dopaminergt dysreguleringssyndrom (DDS) er en addiktiv forstyrrelse, der er set hos nogle patienter i behandling med levodopa/carbidopa. Patienter med dette syndrom udviser et kompulsivt mønster med misbrug af dopaminerge lægemidler i højere doser end de doser, der er nødvendige for at opnå kontrol over motoriske symptomer, hvilket i nogle tilfælde kan resultere i svære dyskinesier (se pkt. 4.4).

b Komplikation efter sondeanlæggelse var en almindelig bivirkning ved både nasojejunal sonde og PEG J. Denne bivirkning blev rapporteret sammen med mindst én af følgende bivirkninger for den nasojejunale sonde: orofaryngeale smerter, udspiling af maven, mavesmerter, ubehag i maven, smerter, irritation i halsen, gastrointestinale skader, øsofageal blødning, angst, dysfagi og opkastning. For så vidt angår PEG-J-sonden, blev denne bivirkning rapporteret sammen med mindst én af følgende bivirkninger: mavesmerter, ubehag i maven, udspiling af maven, flatulens eller pneumoperitoneum. Andre bivirkninger, der blev rapporteret sammen med komplikation efter sondeanlæggelse, omfattede ubehag i maven, duodenalsår, hæmoragi, erosiv duodenitis, erosiv gastritis, gastrointestinal blødning, peritonitis, pneumoperitoneum og ulcus i tyndtarmen.

Forskydning af enteralsonden ind i ventriklen eller blokering af sondesystemet medfører tilbagevendende motoriske fluktuationer.

Følgende yderligere bivirkninger er observeret med oral levodopa/carbidopa og er blevet klassificeret som sjældne bivirkninger (≥ 1/10.000 til < 1/1.000): hæmolytisk anæmi, trismus, Horners syndrom, mydriasis, okulogyr krise og Schönlein-Henochs purpura. Følgende yderligere bivirkning er indrapporteret som en meget sjælden bivirkning (< 1/10.000): agranulocytose

*Laboratorieværdier:*

Der er rapporteret om følgende ændringer i laboratorieværdier i forbindelse med levodopa/carbidopa-behandling: stigning i urinstof, alkaliske fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin, blodsukker, kreatinin, urinsyre og positiv Coombs´test, og lavere værdier af hæmoglobin og hæmatokrit. Leukocytter, bakterier og blod i urinen er rapporteret.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tilføjelse af entacapon til en eksisterende behandling med levodopa/DDC-hæmmer kan indledningsvist medføre øget dopaminerg virkning (f.eks. dyskinesi, kvalme og opkastning). Sværhedsgraden og hyppigheden af sådanne dopaminerge reaktioner kan reduceres ved at reducere dosen af levodopa.

*Patologiske vane- og impulshandlinger*

Patologisk spillelyst, forøget libido, hyperseksualitet, kompulsiv brug af penge og indkøb, spiseorgie og tvangsspisning kan opstå hos patienter, der behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger indeholdende levodopa, herunder Lecigon (se pkt. 4.4).

*Døsighed og pludselige søvnanfald*

Entacapon i kombination med levodopa er blevet forbundet med døsighed og pludselige søvnanfald hos patienter med Parkinsons sygdom, og der bør derfor udvises forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner (se pkt. 4.4 og 4.7).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

De mest udtalte kliniske symptomer på overdosering af levodopa/carbidopa er dystoni og dyskinesi. Krampe i øjenlåget kan være et tidligt tegn på overdosering. Pyridoxin modvirker imidlertid ikke Lecigons virkning. EKG-overvågning bør udføres, og patienten bør følges nøje for udvikling af hjertearytmier. Om nødvendigt bør der gives en passende behandling mod arytmier. Muligheden for, at patienten har taget andre lægemidler samtidigt med Lecigon, bør overvejes. Virkningen af dialyse i behandlingen af overdosering er ukendt.

Dataene inkluderer enkeltstående tilfælde af overdosering, hvor den højeste indberettede daglige dosis af oral levodopa og entacapon var henholdsvis mindst 10.000 mg og 40.000 mg. De akutte tegn og symptomer i disse tilfælde omfattede agitation, konfusion, koma, bradykardi, ventrikulær takykardi, Cheyne-Stokes’ respiration, misfarvning af hud, tunge og conjunctiva samt misfarvet urin.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiparkinsonmidler, dopa og dopa-derivater, ATC-kode: N 04 BA 03.

Virkningsmekanisme

Lecigon er en kombination af levodopa, carbidopamonohydrat og entacapon (i forholdet 4:1:4) i en gel til kontinuerlig enteral infusion ved fremskreden Parkinsons sygdom med svære motoriske fluktuationer og hyper-/dyskinesier.

Så vidt det vides på nuværende tidspunkt, er symptomerne på Parkinsons sygdom relateret til mangel på dopamin i corpus striatum. Dopamin passerer ikke blod-hjerne-barrieren.

Levodopa er en metabolisk dopamin-prækursor, der krydser blod-hjerne-barrieren og lindrer symptomerne på Parkinsons sygdom. Eftersom levodopa i høj grad bliver metaboliseret perifert i vævene, er det kun en lille del af den indgivne dosis, der når centralnervesystemet, når levodopa administreres uden metaboliske enzymhæmmere.

Carbidopa er en perifer DDC-hæmmer, der reducerer den perifere metabolisme af levodopa til dopamin, således at en større mængde af levodopa når hjernen. Når decarboxyleringen af levodopa bliver reduceret som følge af samtidig administration af en DDC-hæmmer, kan der anvendes en lavere dosis af levodopa, og forekomsten af bivirkninger, såsom kvalme, kan falde.

Når decarboxyleringen bliver hæmmet med en DDC-hæmmer, bliver COMT den primære perifere metaboliseringsvej. Entacapon er en reversibel, specifik og primært perifert virkende COMT-hæmmer, der er udviklet til indgivelse i kombination med levodopa. Entacapon reducerer clearance af levodopa fra blodet, hvilket resulterer i øget AUC i levodopas farmakokinetiske profil. Dette fører til længerevarende klinisk respons på levodopa.

Ved enteral infusion af individuelt testede doser af Lecigon opretholdes plasmakoncentrationen af levodopa på et jævnt niveau inden for et individuelt terapeutisk indeks.

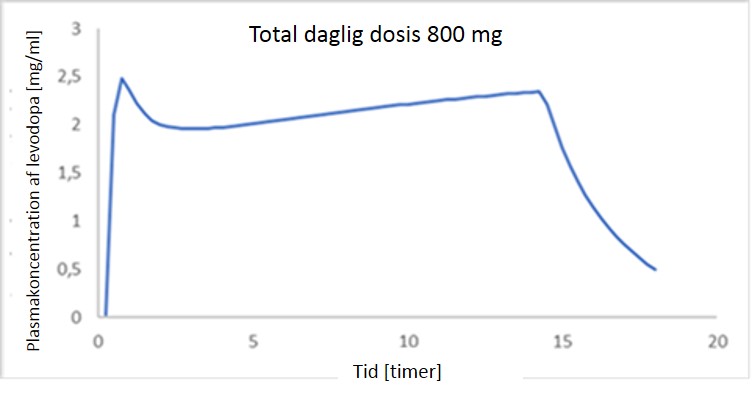
**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Lecigon administreres via en sonde, der er ført direkte ind i duodenum eller øvre jejenum. Der er betydelige inter- og intraindividuelle variationer i absorptionen af levodopa, carbidopa og entacapon. Både levodopa og entacapon absorberes og elimineres hurtigt. Carbidopa absorberes og elimineres en smule langsommere end levodopa. Måltider med højt indhold af store neutrale aminosyrer kan forsinke og reducere absorptionen af levodopa. Mad har ingen signifikant indvirkning på absorptionen af entacapon.

I et ublindet, randomiseret, klinisk overkrydsningsstudie (n=11) med Duodopa (levodopa/carbidopamonohydrat) som komparator medførte enteral administration af Lecigon hurtigt terapeutiske plasmaniveauer af levodopa. Der blev opretholdt sammenlignelige levodopaniveauer under infusionen med både Lecigon og Duodopa, men der blev set en gradvist tiltagende plasmakoncentration af levodopa i løbet af dagen med Lecigon i forhold til Duodopa. Biotilgængeligheden af levodopa var statistisk signifikant højere med Lecigon end med Duodopa ifølge beregningerne under infusionen, AUC0-14t/dosis (ratio: 1,38; 95 %-konfidensinterval [CI]: 1,26-1,51). Efter afslutning af infusionen faldt levodopaniveauet hurtigt. Den intraindividuelle variabilitet i plasmakoncentrationen af levodopa var lille (13,8 %) i intervallet 3-14 timer efter opstart af Lecigon-infusionen.

Figur 1 viser et eksempel på den forventede plasmakoncentrations-/tidsprofil med en konstant vedligeholdelsesdosis. Om nødvendigt er det muligt at anvende flere vedligeholdelsesdoser pr. dag/døgn (beskrevet i pkt. 4.2 under Dosering).



**Figur 1:** Eksempel på levodopas plasmakoncentrations-/tidsprofil ved en total daglig dosis på 800 mg levodopa med morgendosis (176 mg) og kontinuerlig vedligeholdelsesdosis (45 mg/t) over dagen (simulation på baggrund af en populationsfarmakokinetisk model).

Fordeling

Fordelingsvoluminet for både levodopa (0,36-1,6 l/kg) og entacapon (0,27 l/kg) ved steady state er relativt lille, hvorimod der ikke foreligger data for carbidopa.

Levodopa har en lav plasmaproteinbindingsgrad (cirka 10-30 %), og carbidopa har en bindingsgrad på cirka 36 %, mens entacapon har en høj bindingsgrad (cirka 98 %) - primært til serumalbumin. Entacapon i terapeutiske koncentrationer interferer ikke med andre aktive stoffer med høj proteinbinding (f.eks. warfarin, salicylsyre, phenylbutazon eller diazepam), og sådanne lægemidler i terapeutiske eller højere koncentrationer hæmmer heller ikke entacapon i betydelig grad.

Biotransformation og elimination

Levodopa metaboliseres i stort omfang til forskellige metabolitter; de primære metaboliseringsveje er decarboxylering med dopadecarboxylase (DDC) og O-methylering med COMT.

Carbidopa metaboliseres til to hovedmetabolitter, som primært elimineres i urinen som glucuronider eller ukonjugerede forbindelser. Uomdannet carbidopa udgør cirka 30 % af den totale udskillelse i urinen.

Entacapon metaboliseres næsten fuldstændigt, og metabolitterne udskilles via urinen (10-20 %) og galden/fæces (80-90 %). Den primære metaboliseringsvej er glucuronidering af entacapon og den aktive metabolit, cis-isomeren. Cis-isomeren udgør cirka 5 % af den totale mængde i plasma.

Den totale clearance ligger i området 0,55-1,38 l/kg/time for levodopa og cirka 0,70 l/kg/time for entacapon. Halveringstiden er 0,6-1,3 timer for levodopa, 2-3 timer for carbidopa og 0,4-0,7 timer for entacapon, når de aktive stoffer gives separat. Den gennemsnitlige, estimerede halveringstid for levodopa under behandling med Lecigon var 2,0 timer.

Data fra in vitro-studier med humane levermikrosompræparater tyder på, at entacapon hæmmer cytochrom P450 2C9 (IC50 ~ 4 µM). Entacapon medførte ingen eller ringe hæmning af andre P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A og CYP2C19).

Særlige populationer

*Ældre*

Når levodopa administreres uden carbidopa og entacapon, er absorptionen af levodopa højere og eliminationen langsommere hos ældre end hos yngre personer. Efter administration af levodopa i kombination med carbidopa er absorptionen af levodopa imidlertid ensartet hos ældre og yngre, men AUC er stadig 1,5 gange højere hos ældre på grund af aldersrelateret nedsat DDC-aktivitet og -clearance. Der er ingen signifikante forskelle i AUC for carbidopa eller entacapon hos yngre (45-64 år) og ældre (65-75 år) personer.

*Køn*

Biotilgængeligheden af levodopa er signifikant højere hos kvinder end hos mænd, også ved tilstedeværelse af entacapon. Forskellen skyldes primært forskellen i legemsvægt. Der er ingen forskel mellem kønnene, hvad angår biotilgængeligheden af carbidopa eller entacapon.

*Leverinsufficiens*Metaboliseringen af entacapon er langsommere hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse A og B), hvilket fører til øget plasmakoncentration af entacapon i både absorptions- og eliminationsfasen (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4). Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier af levodopa og carbidopa hos patienter med nedsat leverfunktion. Det anbefales imidlertid at administrere Lecigon med forsigtighed hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Lecigon bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion; se pkt. 4.3.

*Nyreinsufficiens*

Nyreinsufficiens påvirker ikke farmakokinetikken af entacapon. Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier af levodopa og carbidopa hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosistitrering bør derfor udføres med forsigtighed hos patienter med svær nyreinsufficiens, herunder patienter i dialysebehandling (se pkt. 4.2).

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, generel toksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet, hvor levodopa, carbidopa og entacapon er blevet undersøgt alene eller i kombination, har ikke vist nogen særlige risici for mennesker.

I studier af generel toksicitet med gentagne doser af entacapon blev det formodet, at anæmi sandsynligvis skyldtes entacapons evne til at danne chelat med jern. Med hensyn til entacapons reproduktionstoksicitet blev der set reduceret fostervægt og let forsinket skeletudvikling hos kaniner ved systemiske eksponeringsniveauer, der lå inden for det terapeutiske interval.

Både levodopa og kombinationer af carbidopa og levodopa har forårsaget viscerale og skeletale misdannelser hos kaniner.

Hydrazin er et nedbrydningsprodukt af carbidopa. I dyreforsøg udviste hydrazin markant systemisk toksicitet, særligt ved eksponering via inhalation. I disse studier blev det rapporteret, at hydrazin er hepatotoksisk, har CNS-toksiske virkninger (selvom dette ikke er beskrevet efter oral behandling) og er genotoksisk og karcinogent (se også pkt. 4.4).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Carmellosenatrium

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

26 uger

Åbnet cylinderampul: Anvend straks. Præparatet kan anvendes i op til 24 timer, efter det er taget ud af køleskabet. Doseringspumpen med påsat cylinderampul kan bæres tæt på kroppen i op til 16 timer. Ved behandling natten over bør pumpen ikke bæres tæt på kroppen. Den kan eksempelvis anbringes på natbordet. Ikke anvendt lægemiddel skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab og transporteres nedkølet (2 °C– 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning. Følsomt over for lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

47 ml gel i cylinderampul af polypropylen. Den brede ende er lukket med en stempelprop, der er fremstillet af polyisoprengummi, og åbningen på ENFit-udløbskonnektoren er lukket med et låg, der er fremstillet af polypropylen.

Pakning med 7 cylinderampuller.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Cylinderampullerne er kun til engangsbrug. Åbnede cylinderampuller må ikke genanvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

LobSor Pharmaceuticals AB

Kålsängsgränd 10 D

SE-753 19 Uppsala

Sverige

**Repræsentant**

NordicInfu Care AB

Industrivej 21

4000 Roskilde

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

63172

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. november 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2023