FASS

Lecigon

NordicInfu Care

Intestinal gel 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml
(Gul eller gul-rödaktig ogenomskinlig viskös gel.)

Medel vid parkinsonism, dopa och dopaderivat.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):
Entakapon
Karbidopa (vattenfri)
Levodopa

ATC-kod:
N04BA03

Läkemedel från NordicInfu Care omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-27Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se.

Indikationer

Behandling av levodopa-känslig Parkinsons sjukdom i komplikationsfas, med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi, när tillgängliga orala kombinationer av läkemedel mot Parkinsons sjukdom inte gett tillfredsställande resultat.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Trångvinkelglaukom.
- Svår hjärtinsufficiens.
- Allvarlig hjärtarytmi.
- Akut stroke.
- Svår leverfunktionsnedsättning.
- Administrering av ickeselektiva MAO-hämmare eller selektiva MAO-hämmare typ A är kontraindicerad vid användning av Lecigon. Behandlingen med dessa hämmare måste avslutas minst två veckor innan behandling med Lecigon startas. Lecigon kan administreras samtidigt med rekommenderad dos av en selektiv MAO-hämmare typ B (t.ex. selegilinhydroklorid) (se avsnitt Interaktioner).
- Tillstånd där adrenergika är kontraindicerade t.ex. feokromocytom, hypertyreos och Cushings syndrom.
- Tidigare malignt neuroleptikasyndrom (MNS) och/eller icke-traumatisk rabdomyolys.
- Misstänkta odiagnostiserade hudlesioner eller tidigare melanom (levodopa kan aktivera malignt melanom).

Dosering

Dosering

För intestinalt bruk (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Doseringen ska titreras för att uppnå ett optimalt kliniskt svar hos den enskilda patienten, vilket betyder en maximering av den funktionella on-tiden under dagen genom att minimera antalet och durationen av off-episoder (bradykinesi) samt minimera on-tiden med handikappande dyskinesi.

Total dos/dag av Lecigon består av tre individuellt inställda doser: bolusdos på morgonen, kontinuerlig underhållsdos och extra bolusdoser. Behandlingen är vanligtvis begränsad till patientens vakna period. Om det är medicinskt motiverat kan Lecigon administreras upp till 24 timmar/dag. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 100 ml (vilket motsvarar 2000 mg levodopa, 500 mg karbidopamonohydrat samt 2000 mg entakapon - se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Under underhållsdoseringen har plasmakoncentration/tidsprofilen för levodopa ett något annorlunda utseende, med en gradvis ökande levodopakoncentration i plasma under dagen, än vad som setts hos intestinal gel med enbart levodopa/karbidopa. Ett exempel på en plasmakoncentration/tidsprofil vid användning av Lecigon återfinns under avsnitt Farmakokinetik. Om individuella behov finns, kan pumpen förprogrammeras till att ge upp till tre underhållsdoser under dagen/dygnet. Vid fall av dyskinesier under senare delen av dagen kan sänkningar om 10-20 % mitt på dagen vara relevant. Alla underhållsdoser ska titreras tills önskad klinisk effekt uppnåtts.

Funktionen med flera underhållsdoser kan också vara användbar t.ex. för patienter med ihållande dyskinesier, eller stelhet med återkommande behov av extradoser under senare delen av dagen

eller för patienter med 24 timmars behandling med behov av en sänkning av underhållsdosen under natten.

Morgondos
Morgondosen administreras med hjälp av pumpen för att snabbt komma upp i terapeutisk dosnivå (inom 30 minuter). Dosen justeras i steg om 0,1 ml (2 mg). Total morgondos är vanligen 5-10 ml, vilket motsvarar 100-200 mg levodopa. Den totala morgondosen bör inte överstiga 15 ml (300 mg levodopa).

Kontinuerlig underhållsdos
Den kontinuerliga underhållsdosen administreras med hjälp av pumpen för att bibehålla terapeutisk dosnivå. Underhållsdosen justeras i steg om 2 mg/timme (0,1 ml/timme). Underhållsdosen är vanligen 0,7 - 5,0 ml/timme (15 - 100 mg levodopa/timme). Den maximala rekommenderade dygnsdosen är 100 ml (2000 mg levodopa).

Extra bolusdoser
Extradoser ges vid behov om patienten blir hypokinetisk. Extradosen är vanligen mindre än 3 ml men anpassas individuellt. En ökning av den kontinuerliga underhållsdosen ska övervägas om behovet av extradoser överstiger 5 doser per dag.

Titrering vid övergång från levodopa/karbidopa till Lecigon
Lecigon innehåller entakapon som förstärker effekten av levodopa. Det kan därför vara nödvändigt att minska det totala dagliga intaget av Lecigon med i genomsnitt 20-35% jämfört med patientens tidigare dos av levodopa och karbidopa utan

katekol-O-metyltransferas (COMT)-hämmare. Eftersom effekten av entakapon på levodopa är dosberoende, förväntas en större dosminskning hos patienter som tar hög dos.

Den initiala dosinställningen baseras på patientens dagliga levodopaintag; Morgondosens storlek bör vara enligt tidigare morgonintag av levodopa, för att så snabbt som möjligt nå terapeutisk plasmakoncentration, plus volymen som behövs för att fylla sonden. Den kontinuerliga underhållsdosen baseras på patientens dagliga levodopaintag (morgondosen exkluderad) och reduceras initialt till 65 % av det tidigare dagliga levodopaintaget. Doserna titreras därefter stegvis, baserat på kliniska symptom, tills önskad effekt uppnåtts.

Exempel på initial dosinställning inför titrering:
Tidigare total daglig dos av levodopa: 1360 mg
Tidigare morgondos av levodopa: 100 mg
Tidigare dagligt intag av levodopa (morgondosen undantagen): 1260 mg/dag

Morgondos: 100 mg
Motsvarar en volym på: 100 mg / 20 mg/ml = 5 ml
Total morgondos: 5 ml + 3 ml (volym för att fylla sonden) = 8 ml

Kontinuerlig underhållsdos: 1260 mg/dag
Kontinuerlig dos minskad till 65 %: 1260 mg/dag x 0,65 = 819 mg/dag
Intag per timme (beräknat på 16 timmars administrering per dag): 819 mg/16 timmar = 51 mg/timme
Motsvarande en flödeshastighet per timme på: 51 mg/timme / 20 mg/ml = 2,5- 2,6 ml/timme

Titrering vid övergång från levodopa/benserazid till Lecigon
Entakapon ökar biotillgängligheten av levodopa från standardberedningar av levodopa/benserazid något mer (5-10 %) än från standardberedningar av levodopa/karbidopa. Övergången från levodopa/benserazid till Lecigon har inte studerats.

Titrering vid övergång från oral levodopa/karbidopa/entakapon till Lecigon
Den initiala dosinställningen baseras på patientens dagliga levodopaintag; Morgondosens initiala storlek bör vara enligt tidigare morgonintag av levodopa plus volymen som behövs för att fylla sonden. Den kontinuerliga underhållsdosen konverteras 1:1 och baseras på patientens dagliga levodopaintag (morgondosen exkluderad). Doserna titreras därefter stegvis, baserat på kliniska symtom, tills önskad effekt uppnåtts.

Övergång från kombinationsbehandling med levodopa/DDC-hämmare/tolkapon till Lecigon har inte studerats.

Övergång från behandling med samtidig levodopa/karbidopa och dopaminagonister till Lecigon
När övergång från behandling med dopaminagonister till monoterapi med Lecigon görs, ska risken för abstinensbesvär kopplade till dopaminagonisten beaktas och snabb nedtrappning av dopaminagonisten bör undvikas.

Övervakning av behandlingen
Efter den initiala titreringen finjusteras morgondosen och underhållsdosen under några veckors tid.

Lecigon ges initialt som monoterapi. Vid behov kan andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom tas samtidigt (för samtidig behandling mot Parkinsons sjukdom se även avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner). Om behandling med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom avslutas eller förändras kan dos erna av Lecigon behöva anpassas.

Plötsligt försämrad effekt av behandlingen med återkommande motoriska fluktuationer bör leda till misstanke om att duodenal -/jejunalsonden har dislokaliserats till magsäcken. Läget på sonden bör då kontrolleras med röntgen och om läget är felaktigt ska änden på sonden föras tillbaka till duodenum/övre jejunum.

Behandling i samband med demens
I fall med misstänkt eller diagnostiserad demens med sänkt förvirringströskel skall pumpen endast hanteras av vårdpersonal eller anhörig.

Missbruk av läkemedlet
Vid misstanke om missbruk av läkemedlet finns en låsfunktion i den pump som används tillsammans med Lecigon (Crono LECIG). Funktionen förhindrar att patienten själv kan ändra pumpens inställningar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population
Det finns ingen relevant användning av Lecigon hos den pediatriska populationen för indikationen Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesi.

Äldre

Det finns stor erfarenhet av användning av levodopa/karbidopa/entakapon hos äldre patienter. Doseringen för alla patienter inklusive äldre anpassas genom individuell titrering.

Nedsatt leverfunktion

Doseringen av Lecigon anpassas individuellt genom titrering till den dos som ger optimal effekt (vilket motsvarar individuellt optimerad plasmaexponering för levodopa, karbidopa och entakapon). Därmed tas eventuella effekter av nedsatt leverfunktion på exponeringen för levodopa, karbidopa och entakapon med i beräkningen vid dostitreringen. Det finns inga farmakokinetiska studier av karbidopa och levodopa hos patienter med nedsatt leverfunktion. Elimineringen av entakapon är reducerad hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas därför att dostitreringen görs med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det kan vara nödvändigt att minska dosen (se avsnitt Farmakokinetik). Lecigon ska inte användas i patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt Kontraindikationer.

Nedsatt njurfunktion

Doseringen av Lecigon anpassas individuellt genom titrering till den dos som ger optimal effekt (vilket motsvarar individuellt optimerad plasmaexponering för levodopa, karbidopa och entakapon). Därmed tas eventuella effekter av nedsatt njurfunktion på exponeringen för levodopa, karbidopa och entakapon med i beräkningen vid dostitreringen. Nedsatt njurfunktion påverkar inte entakapons farmakokinetik. Det finns inga specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa hos patienter

med nedsatt njurfunktion. Det rekommenderas därför att dostitreringen görs med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion inklusive dem som får dialysbehandling (se avsnitt Farmakokinetik).

Avbrytande av behandlingen

Behandling med Lecigon kan när som helst avbrytas genom att sonden tas bort och såret får läka.
Patienter ska observeras noga om snabb minskning av dosen krävs eller om det blir nödvändigt att avbryta behandlingen med Lecigon, speciellt om patienten får antipsykotiska läkemedel, se avsnitt Varningar och försiktighet.
Om behandlingen avbryts ska patienten få en alternativ behandling.

Administreringssätt

Lecigon är en gel för kontinuerlig intestinal tillförsel (tillförsel till duodenum eller övre jejunum). Vid administrering av Lecigon ska endast pumpen Crono LECIG (CE 0476) användas. **En handbok med instruktioner för användning av den bärbara pumpen levereras tillsammans med pumpen.**

En tillfällig nasoduodenal/nasojejunal sond kan användas för att säkerställa att patienten svarar positivt på behandlingsmetoden innan behandling med permanent perkutan endoskopisk gastrostomi med jejunal sond (PEG-J) startas. Vid tillfällen där läkaren bedömer att denna utvärdering inte är nödvändig, kan den nasojejunala testperioden frångås och behandling kan direkt initieras med PEG-J.

För långvarig behandling skall gelen administreras med hjälp av en portabel pump direkt till duodenum eller övre jejunum med en permanent sond via perkutan endoskopisk gastrostomi med en yttre transabdominal sond och en inre intestinal sond. Alternativt kan en radiologisk gastrojejunostomi utföras om perkutan endoskopisk gastrostomi inte är lämplig av någon anledning. Operation och dosanpassning skall utföras i samarbete med neurologklinik.
Byte av cylinderampull
När en ny cylinderampull ska tas i bruk ska den anslutas till den portabla pumpen och detta system kopplas sedan till administreringssonden enligt anvisningarna.

Cylinderampullen är endast för engångsbruk och ska inte användas i mer än 24 timmar.
Doseringspump med monterad cylinderampull kan bäras nära kroppen i upp till 16 timmar. Vid behandling nattetid ska pumpen inte bäras intill kroppen utan kan t.ex. förvaras på nattduksbordet. En påbörjad cylinderampull kan användas vidare påföljande dag, upp till 24 timmar efter att den först öppnades. Cylinderampullen avlägsnas från pumpen efter 24 timmars användning, alternativt när cylinderampullen är färdiganvänd, beroende på vad som inträffar först.

Gelen kan bli svagt gul/rödaktig i slutet av hållbarhetstiden. Detta påverkar inte koncentrationen av läkemedlet eller effekten av behandlingen.

Varningar och försiktighet

Lecigon rekommenderas inte för behandling av läkemedelsinducerade extrapyramidala reaktioner.

Lecigon ska administreras med försiktighet till patienter med ischemisk hjärtsjukdom, allvarlig kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, bronkialastma, njur- eller leversjukdom, endokrin sjukdom, tidigare magsår eller tidigare kramper.

Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt som har kvarstående nodal förmaksarytmi eller ventrikelarytmi ska hjärtfunktionen kontrolleras särskilt noga under den initiala dostitreringen.

Alla patienter som behandlas med Lecigon bör övervakas noga med hänsyn till utveckling av psykiska förändringar, depressioner med självmordstendenser eller annan allvarlig mental förändring. Patienter med tidigare eller aktuell psykos bör behandlas med försiktighet.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel med dopaminreceptorblockerande egenskaper, speciellt D2-receptorantagonister, bör ske med försiktighet, och patienter bör observeras noga avseende avtagande antiparkinsoneffekt eller förvärrade parkinsonsymtom, se avsnitt Interaktioner.

Patienter med kroniskt vidvinkelglaukom kan behandlas med Lecigon, under förutsättning att försiktighet iakttas, att det intraokulära trycket är välkontrollerat och att patienten övervakas noga med hänsyn till förändringar i det intraokulära trycket.

Lecigon kan framkalla ortostatisk hypotension. Lecigon ska därför ges med försiktighet till patienter som använder andra läkemedel som kan ge ortostatisk hypotension, se avsnitt Interaktioner.

De aktiva substanserna i Lecigon har satts i samband med somnolens och plötsliga sömnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom. Försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner (se avsnitt Trafik och Biverkningar).

Ett symtomkomplex som liknar malignt neuroleptikasyndrom (MNS) och som inkluderar muskelstelhet, förhöjd kroppstemperatur, psykiska förändringar (t.ex. agitation, förvirring, koma) och förhöjt serumkreatininfosfokinas har rapporterats när behandling med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom avbröts abrupt. Rabdomyolys sekundärt till MNS eller svåra dyskinesier har observerats i sällsynta fall hos patienter med Parkinsons sjukdom. Sedan entakapon introducerades på marknaden har enstaka fall av MNS rapporterats, särskilt efter abrupt dosminskning eller avslutande av behandling med entakapon och andra samtidiga dopaminerga läkemedel. Patienter ska följas noga när dosen av Lecigon minskas eller behandlingen avbryts abrupt, särskilt hos patienter som också använder antipsykotiska läkemedel/neuroleptika.

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och deras vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom på störd impulskontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Lecigon. Om sådana symtom utvecklas rekommenderas att behandlingen omprövas.

Epidemiologiska studier har visat att patienter med Parkinsons sjukdom har en högre risk att utveckla melanom än befolkningen i allmänhet. Det är oklart huruvida den observerade ökade risken berodde på Parkinsons sjukdom eller andra faktorer såsom läkemedel som används för att behandla Parkinsons sjukdom. Därför rekommenderas patienter och vårdgivare att regelbundet kontrollera för melanom när Lecigon används. Helst ska regelbundna hudundersökningar utföras av kvalificerad personal (t.ex. av dermatolog).

Vid behov av generell anestesi kan behandling med Lecigon fortsätta så länge patienten får inta vätska och läkemedel oralt. Om behandlingen måste avbrytas tillfälligt kan behandlingen med samma dos Lecigon som tidigare återupptas så snart oralt intag av vätska tillåts.

Dosen av Lecigon kan behöva justeras nedåt för att undvika levodopainducerade dyskinesier.

Regelbunden utvärdering av lever- och njurfunktion, blodbild och kardiovaskulära funktioner rekommenderas vid längre tids behandling med Lecigon.

Lecigon innehåller hydrazin, en nedbrytningsprodukt av karbidopa som kan vara genotoxisk och möjligen karcinogen. Den förväntade genomsnittliga dagliga dosen av Lecigon är 46 ml (motsvarande 1,6 mg hydrazin/dag) och den maximala rekommenderade dagliga dosen av Lecigon är 100 ml (motsvarande maximalt 3,5 mg hydrazin/dag). Den kliniska betydelsen av denna exponering för hydrazin är inte känd.

Tidigare kirurgiska ingrepp i övre delen av buken kan leda till svårigheter att utföra gastrostomi eller jejunostomi.

Rapporterade komplikationer för levodopa/karbidopa intestinal gel i kliniska studier och efter introduktion på marknaden inkluderar abscess, besoarbildning, ileus, sår kring stomat, intestinal blödning, intestinal ischemi, tarmobstruktion, intestinal perforering, invagination, pankreatit, peritonit, lunginflammation (inklusive aspirationspneumoni), pneumoperitoneum, postoperativa infektion er och sepsis. En besoar är kvarvarande, kompakt och osmältbar mat (såsom fibrer från grönsaker och frukt som inte kan brytas ned) i magtarmkanalen. En besoar vid änden av den jejunala sonden kan vara en startpunkt för tarmobstruktion eller invagination. De flesta besoarer påträffas i magsäcken, men kan förekomma var som helst i magtarmkanalen.Magsmärtor kan vara ett symtom på ovan nämnda komplikationer. Vissa av dessa händelser kan resultera i allvarliga följder, såsom operation eller dödsfall. Patienter ska uppmanas att informera sin läkare om de upplever symtom som kan bero på ovan nämnda komplikationer.

Minskad förmåga att hantera systemet (pump, sonder) kan leda till komplikationer. I sådana fall ska en vårdgivare (t.ex. sjuksköterska, sjukvårdsbiträde eller anhörig) assistera patienten.

En plötslig eller gradvis försämring av bradykinesi kan tyda på ett stopp i sondsystemet av något skäl och måste utredas.

Viktminskning har satts i samband med de aktiva substanser som ingår i Lecigon och vårdgivare ska därför vara observanta på viktminskning. Uppföljning av vikten rekommenderas för att undvika eventuell kraftig viktminskning. Detta gäller särskilt

patienter med diarré. För patienter som upplever diarré, är en uppföljning rekommenderad för att undvika potentiell överdriven viktnedgång. Långvarig eller ihållande diarré som uppträder under användning av entakapon kan vara ett tecken på kolit. Vid långvarig eller ihållande diarré ska läkemedlet sättas ut och lämplig medicinsk behandling och utredningar övervägas.

När det bedöms som nödvändigt ska ersättning av Lecigon med antingen levodopa och en DDC-hämmare utan entakapon eller annan dopaminerg behandling ske långsamt. En höjning av levodopadosen kan bli nödvändig.

För patienter som drabbas av progressiv anorexi, asteni och viktminskning inom en relativt kort tidsperiod ska en allmän medicinsk utvärdering inklusive undersökning av leverfunktionen övervägas.

Levodopa/karbidopa kan förorsaka falskt positiva resultat när teststickor används för kontroll av ketoner i urinen och detta resultat ändras inte när man kokar urinprovet. Användning av glukosoxidasmetoder kan ge falskt negativa resultat för glukosuri.

Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som leder till en överdriven användning av läkemedlet hos vissa patienter som behandlas med levodopa/karbidopa. Innan behandling påbörjas ska patienter och vårdgivare varnas för den potentiella risken att utveckla DDS (se även avsnitt Biverkningar).

Vid misstanke om missbruk av läkemedlet finns en låsfunktion i den pump som används tillsammans med Lecigon (Crono LECIG).

Polyneuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med Duodopa (levodopa/karbidopa intestinal gel). Innan behandling med Lecigon påbörjas, utvärdera patienterna gällande anamnes eller tecken på polyneuropati och kända riskfaktorer, och regelbundet därefter.

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml. Varje cylinderampull innehåller 166 mg natrium, motsvarande 8,3 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Lecigon. Nedanstående interaktioner är kända från kombinationer av levodopa/karbidopa och entakapon/levodopa/karbidopa.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av Lecigon och följande läkemedel:

Blodtryckssänkande läkemedel

Symtomatisk postural hypotension har inträffat när patienter som redan behandlades med blodtryckssänkande läkemedel fick tillägg av kombinationer av levodopa och en dekarboxylashämmare. Dosjustering av det blodtryckssänkande läkemedlet kan behöva göras.

Antidepressiva läkemedel

Administrering av ickeselektiva MAO-hämmare eller selektiva MAO-hämmare typ A är kontraindicerad vid användning av Lecigon. Behandlingen med dessa hämmare måste avslutas minst två

veckor innan behandling med Lecigon startas (se avsnitt Kontraindikationer).

Biverkningar såsom hypertoni och dyskinesi har i sällsynta fall rapporterats vid samtidig användning av tricykliska antidepressiva läkemedel och levodopa/karbidopa-preparat.

Ett betydande antal patienter med Parkinsons sjukdom har behandlats med kombinationen levodopa, karbidopa, entakapon och tricykliska antidepressiva läkemedel och inga farmakodynamiska interaktioner har observerats. Försiktighet ska dock iakttas när antidepressiva läkemedel används samtidigt med Lecigon.

Antikolinergiska läkemedel

Antikolinergiska läkemedel kan verka synergistiskt med levodopa för att minska tremor. Kombinerad användning kan dock förvärra onormala ofrivilliga rörelser. Antikolinergiska läkemedel kan minska effekten av levodopa genom att fördröja absorptionen. En justering av dosen av Lecigon kan behövas.

Andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom

Lecigon kan tas samtidigt med rekommenderad dos av en MAO-hämmare som är selektiv för MAO typ B, t.ex. selegilinhydroklorid. Samtidig användning av selegilin och levodopa/karbidopa har satts i samband med allvarlig ortostatisk hypotension. Dosen av Lecigon kan därför behöva minskas vid tillägg av selektiv MAO-hämmare typ B.

Amantadin och dopaminagonister såsom piribedil har synergistisk effekt med levodopa och kan öka biverkningar relaterade till levodopa. Dosen av Lecigon kan behöva justeras.

Andra läkemedel

Dopaminreceptorantagonister (vissa antipsykotiska läkemedel, t.ex. fentiaziner, butyrofenoner och risperidon, samt antiemetiska läkemedel, t.ex. metoklopramid), bensodiazepiner, isoniazid, fenytoin och papaverin kan minska den terapeutiska effekten av levodopa. Patienter som tar dessa läkemedel tillsammans med Lecigon ska följas noga avseende minskat terapeutiskt svar.

Sympatomimetiska läkemedel kan öka kardiovaskulära biverkning ar relaterade till levodopa.

Levodopa bildar kelat med järn i magtarmkanalen, vilket leder till minskad absorption av levodopa. Därför bör Lecigon och orala järnpreparat tas med minst 2-3 timmars mellanrum. T.ex. kan järnpreparat tas före sängdags om patienten inte använder pumpen under natten.

På grund av entakapons affinitet till cytokrom P450 2C9 in vitro (se avsnitt Farmakokinetik), kan Lecigon eventuellt påverka läkemedel vars metabolism är beroende av detta isoenzym, såsom S-warfarin. I en interaktionsstudie med friska frivilliga förändrade dock entakapon inte plasmanivåerna av S-warfarin, medan area under kurvan (AUC) för R-warfarin ökade i genomsnitt med 18 % (90%-igt konfidensintervall: 11-26 %). INR-värdena ökade i genomsnitt med 13 % (90%-igt konfidensintervall: 6-19 %). Kontroll av INR rekommenderas därför då behandling med Lecigon inleds hos patienter som får warfarin.

Effekten på biotillgängligheten av levodopa vid administrering av antacida och Lecigon har inte studerats.

Födointeraktioner

Då levodopa konkurrerar med vissa aminosyror kan absorptionen av levodopa störas hos patienter som intar en diet med högt proteininnehåll.

Graviditet

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från behandling av gravida kvinnor med levodopa/karbidopa/entakapon. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter av de enskilda substanserna (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd. Lecigon rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel såvida inte fördelarna för modern uppväger eventuella risker för fostret.

Amning

Levodopa och möjligtvis levodopametaboliter utsöndras i bröstmjölk. Det har visats att laktationen hämmas vid behandling med levodopa.

Det är okänt om karbidopa och entakapon eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har visat att karbidopa och

entakapon utsöndras i mjölk, men det är inte känt om de utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Det finns otillräcklig information angående effekterna av levodopa/karbidopa/entakapon eller deras metaboliter på nyfödda/spädbarn. Amning bör undvikas vid behandling med Lecigon.

Fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten har observerats i prekliniska studier med karbidopa, levodopa eller entakapon som enskilda substanser. Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med kombinationen levodopa, karbidopa och entakapon.

Trafik

Lecigon kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Levodopa, karbidopa och entakapon kan orsaka ortostatisk hypotension och yrsel. Försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter som behandlas med Lecigon och som uppvisar somnolens och/eller plötsliga sömnattacker måste informeras att avstå från bilkörning och andra aktiviteter där sänkt uppmärksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. hantering av maskiner) tills dess att attackerna eller somnolensen har upphört, se även avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den förväntade säkerhetsprofilen för Lecigon baseras på tillgängliga data från kliniska studier och erfarenhet efter

introduktion på marknaden av levodopa/karbidopa intestinal gel och oral levodopa/karbidopa/entakapon.

Läkemedelsrelaterade biverkningar som förekommer frekvent med levodopa/karbidopa intestinal gel och därför kan uppstå med Lecigon inkluderar illamående och dyskinesi. Sond- och procedurrelaterade biverkningar som förekommer frekvent med levodopa/karbidopa intestinal gel och därför kan uppstå med Lecigon inkluderar magsmärtor, komplikationer vid införande av sonden, överdriven granulationsvävnad, erytem vid incisionsstället, postoperativ sårinfektion, stomaläckage, processrelaterad smärta och reaktion vid incisionsstället. De flesta av dessa biverkningar rapporterades tidigt i studierna, och uppträdde under de första 28 dagarna som en följd av perkutan endoskopisk gastrostomi.

De vanligaste rapporterade biverkningarna med oral levodopa/karbidopa/entakapon är dyskinesier som drabbar cirka 19 % av patienterna; gastrointestinala symtom inklusive illamående och diarré förekom hos ca 15 % respektive 12 % av patienterna, smärta i muskler och bindväv förekommer hos cirka 12 % av patienter, och ofarlig rödbrun missfärgning av urinen (kromaturi) förekommer hos cirka 10 % av patienterna. Allvarliga händelser för gastrointestinal blödning (mindre vanliga) och angioödem (sällsynt) har identifierats från kliniska prövningar med oral levodopa/karbidopa/entakapon eller entakapon i kombination med levodopa/DDC-hämmare.
Allvarlig hepatit med huvudsakligen kolestatiska drag, rabdomyolys och neuroleptiskt malignt syndrom kan förekomma med oral levodopa/karbidopa/entakapon trots att inget fall har identifierats från kliniska prövningar.

En farmakokinetisk studie har utförts med Lecigon som inkluderade 11 patienter med avancerad Parkinsons sjukdom. Biverkningar som bedömdes ha samband med Lecigon var huvudvärk, illamående och yrsel. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i denna 2-dagarsstudie. Inga biverkningar bedömdes ha samband med pumpen under administrering av Lecigon.

Tabell över biverkningar

Biverkningar relaterade till läkemedlet, procedur-och sondrelaterade biverkningar som observerats i kliniska studier och under användning efter introduktion på marknaden av levodopa/karbidopa intestinal gel och oral levodopa/karbidopa/entakapon sammanfattas i tabell 1 nedan, efter organsystemklass och frekvens.

För oral levodopa/karbidopa/entakapon har de biverkningar som anges i tabell 1 sammanställts från dubbelblinda kliniska studier och data insamlad efter att entakapon introducerades på marknaden för kombinationsbehandling med levodopa/DDC-hämmare.

Tabell 1. Biverkningar från kliniska studier och erfarenhet efter introduktion på marknaden av levodopa/karbidopa intestinal gel och/eller oral levodopa/karbidopa/entakapon.

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Biverkningar relaterade till läkemedlet					
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion				
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Leukopeni, Trombocytopeni		Agranulocytos
Immunologiska sjukdomar					Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Viktminskning	Förhöjd aminosyranivå (förhöjd metylmalon-syra), Förhöjt homocystein i blod, Minskad aptit,			

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Viktökning, Vitamin B6-brist, Vitamin B12-brist			
Psykiska störningar	Ångest, Depression, Sömnlöshet	Mardrömmar, Agitation, Förvirringstillstånd, Hallucinationer, Störd impuls-kontroll, Psykos-sjukdomar, Sömnattacker, Sömnstörningar	Fullbordat självmord, Desorientering, Eufori, Rädsla, Ökad libido (se avsnitt Varningar och försiktighet), Självmords-försök/	Onormala tankar	Dopaminergt dysregleringss-syndrom[a]

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Självmords-beteende		
Centrala och perifera nervsystemet	Dyskinesi, Parkinsons sjukdom/ Förvärrad parkinson-ism (t.ex. bradykinesi)	Yrsel, Dystoni, Huvudvärk, Hypoestesi, On-off-episoder, Parestesi, Polyneuropati, Somnolens, Synkope, Tremor, Hyperkinesi	Ataxi, Konvulsioner		Malignt neuroleptika-syndrom, försämring av minnet, demens
Ögon		Dimsyn	Trångvinkel-glaukom, Blefarospasm,		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Dubbelseende, Optisk ischemisk neuropati		
Hjärtat		Oregelbunden hjärtrytm, Ischemisk hjärtsjukdom annan än hjärtinfarkt (t.ex. angina pectoris)	Palpitationer, Hjärtinfarkt		
Blodkärl	Ortostatisk hypotoni	Hypertoni, Hypotoni	Flebit		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné, Orofaryngeal smärta,	Dysfoni	Onormalt andnings-mönster	

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Aspirations-pneumoni			
Magtarm-kanalen	Illamående, För-stoppning, Diarré	Utspänd buk, Buksmärta, Obehag i buken, Muntorrhet, Dysgeusi, Dyspepsi, Dysfagi, Flatulens, Kräkningar	Kolit, Gastrointestinal blödning, Hypersalivation	Bruxism, Glossodyni, Hicka, Missfärgning av saliv	
Lever och gallvägar			Onormalt leverfunktions-test		Hepatit med huvudsakligen kolestatiska inslag
			Alopeci,		

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig a data)
Hud och subkutan vävnad		Kontakt-dermatit, Hyperhidros, Pruritus, Hudutslag	Erytem, Urtikaria, Missfärgning av hud, hår, naglar och svett	Malignt melanom (se avsnitt Kontraindikationer), Angioödem	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Smärta i muskler och bindväv samt muskulo-skeletal smärta	Artralgi, Muskel-spasmer, Nacksmärta			Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	Kromaturi	Urin-inkontinens, Urinretention			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Priapism	
		Asteni,			

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället		Bröstsmärta, Trötthet, Gångstörning, Smärta, Perifert ödem	Sjukdomskänsla		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall				
Procedur-och sondrelaterade biverkningar					
Infektioner och infestationer	Post-operativa sår-infektioner	Celluliter vid incisionsstället, Infektion till följd av behandlin	Postoperativ abscess		Sepsis

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		gs-proceduren			
Magtarm-kanalen	Magsmärta	Magbesvär, Smärta i övre buken, Peritonit, Pneumoperitoneum	Besoar, Ischemisk kolit, Gastrointestinal ischemi, Gastrointestinal obstruktion, Pankreatit, Blödning i tunntarmen, Sår i tunntarmen, Perforering av tjocktarme		Gastrisk perforering, Gastrointestinal perforering, Ischemi i tunntarmen, Perforering av tunntarmen

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			n, Tarm-invagination		
Hud och subkutan vävnad	Överflödig granulations-vävnad				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Komplika-tioner vid insättande av sond[b]	Dislokation av sond, Tilltäppning av sond			
Skador och förgiftningar och procedur-relaterade biverkningar	Erytem vid incisionsstället, Stoma-läckage, Smärta relaterad till behandlin	Gastrointestinal komplikation av stoma, Smärta vid incisionsstället, Postoperativ ileus,			

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	gs-proceduren, Reaktion vid området där sonden satts in	Komplikation till följd av behandlings-proceduren, Obehag till följd av behandlings-proceduren, Blödning till följd av behandlings-proceduren			

[a] Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS) är en beroendeframkallande sjukdom som ses hos vissa patienter vilka behandlas med levodopa/karbidopa. Berörda patienter uppvisar ett mönster av dopaminergt läkemedelsmissbruk med doser högre än

det som krävs för att kontrollera motoriska symptom, vilket i vissa fall kan resultera i svåra dyskinesier (se även avsnitt Varningar och försiktighet).
b Komplikationer vid sondinförande var vanligtvis rapporterad som en biverkan för både den nasojejunala sonden och PEG-J. Denna biverkan var rapporterad tillsammans med en eller flera av följande biverkningar för nasojejunal sond: orofaryngeal smärta, bukspänning, magsmärta, magbesvär, smärta, halsirritation, gastrointestinala skador, esofagal blödning, oro, dysfagi och kräkningar. För PEG-J var denna biverkan rapporterad tillsammans med en eller flera av följande biverkningar: magsmärta, magbesvär, bukspänning, flatulens eller pneumoperitoneum. Andra biverkningar som rapporterades samtidigt med komplikationer vid sondinförande var obehagskänsla i magen, doudenalulcus, hemorragi, erosiv duodenit, erosiv gastrit, gastrointestinal hemorragi, peritonit, pneumoperitoneum, tunntarmssår.

Dislokation av sonden till buken eller en tilltäppning av sonden leder till att motoriska fluktuationer återkommer.

Följande ytterligare biverkningar har observerats med oralt levodopa/karbidopa och klassificerats som sällsynta (≥1/10 000, <1/1000): hemolytisk anemi, trismus, Horners syndrom, mydriasis, okulogyriska kriser och Henoch-Schönleins purpura. Följande ytterligare biverkning rapporterades som mycket sällsynt (<1/10 000): agranulocytos.

Laboratorievärden
Följande onormala laboratorievärden har rapporterats vid behandling med levodopa/karbidopa: förhöjda värden av ureanitrogen, alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubin,

blodsocker, kreatinin, urinsyra, positivt Coombs test samt sänkta värden av hemoglobin och hematokrit. Leukocyter, bakterier och blod i urinen har rapporterats.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Introduktion av entakapon till en befintlig behandling med levodopa/DDC-hämmare kan orsaka en initial ökning av dopaminerg aktivitet (t.ex. dyskinesi, illamående och kräkningar). Minskning av levodopadosen minskar svårighetsgrad och frekvens av dessa dopaminerga reaktioner.

Störd impulskontroll

Spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar som innehåller levodopa inklusive Lecigon (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Somnolens och plötsliga sömnattacker

Entakapon tillsammans med levodopa har satts i samband med somnolens och plötsliga sömnattacker hos patienter med Parkinsons sjukdom och försiktighet ska därför iakttas vid bilkörning och användning av maskiner (se avsnitt Varningar och försiktighet och Trafik).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

De tydligaste kliniska symtomen av överdos med levodopa/karbidopa är dystoni och dyskinesi. Blefarospasm kan vara ett tidigt tecken på överdosering. Pyridoxin motverkar inte effekterna av Lecigon. EKG övervakning bör ske och patienten bör följas noggrant för eventuell utveckling av arytmi. Behandling med antiarytmiläkemedel bör ges vid behov. Möjligheten att patienten har tagit andra läkemedel förutom Lecigon bör beaktas. Värdet av dialysbehandling vid överdosering är inte känt.
Data inkluderar enstaka fall av överdosering, där den högsta rapporterade dagsdosen av oralt levodopa och entakapon har varit minst 10 000 mg respektive 40 000 mg. Akuta symtom och tecken i dessa fall inkluderade agitation, förvirring, koma, bradykardi, ventrikulär takykardi, Cheyne-Stokes andning, missfärgning av hud, tunga och konjunktiva samt missfärgad urin.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Lecigon är en kombination av levodopa, karbidopamonohydrat och entakapon (förhållande 4:1:4) i en gel för kontinuerlig intestinal tillförsel vid Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyper-/dyskinesier.

Enligt nuvarande kunskap är symtomen vid Parkinsons sjukdom relaterade till brist på dopamin i corpus striatum. Dopamin passerar inte blod-hjärnbarriären.

Levodopa, prekursorn till dopamin, passerar blod-hjärnbarriären och lindrar symtomen på sjukdomen. Eftersom levodopa metaboliseras i stor utsträckning perifert i vävnader, når bara en liten del av en given dos det centrala nervsystemet när levodopa ges utan metaboliska enzymhämmare.

Karbidopa är en perifer DDC-hämmare, som reducerar den perifera metabolismen av levodopa till dopamin och således blir mer levodopa tillgänglig för hjärnan. När dekarboxyleringen av levodopa minskas vid samtidig administrering av en DDC-hämmare, kan en lägre dos av levodopa användas och förekomsten av biverkningar såsom illamående minskas.

Vid hämning av dekarboxylas med en DDC-hämmare blir COMT den huvudsakliga perifera metaboliseringsvägen. Entakapon är en reversibel, specifik och huvudsakligen perifert verkande COMT-hämmare utformad för samtidig administrering med levodopa. Entakapon minskar clearance av levodopa från blodet vilket resulterar i en ökad AUC i den farmakokinetiska profilen för levodopa. Följaktligen förlängs den kliniska responsen av levodopa. Intestinal infusion av individuellt utprovade doser av Lecigon bibehåller plasmakoncentrationen av levodopa på en jämn nivå inom ett individuellt terapeutiskt fönster.

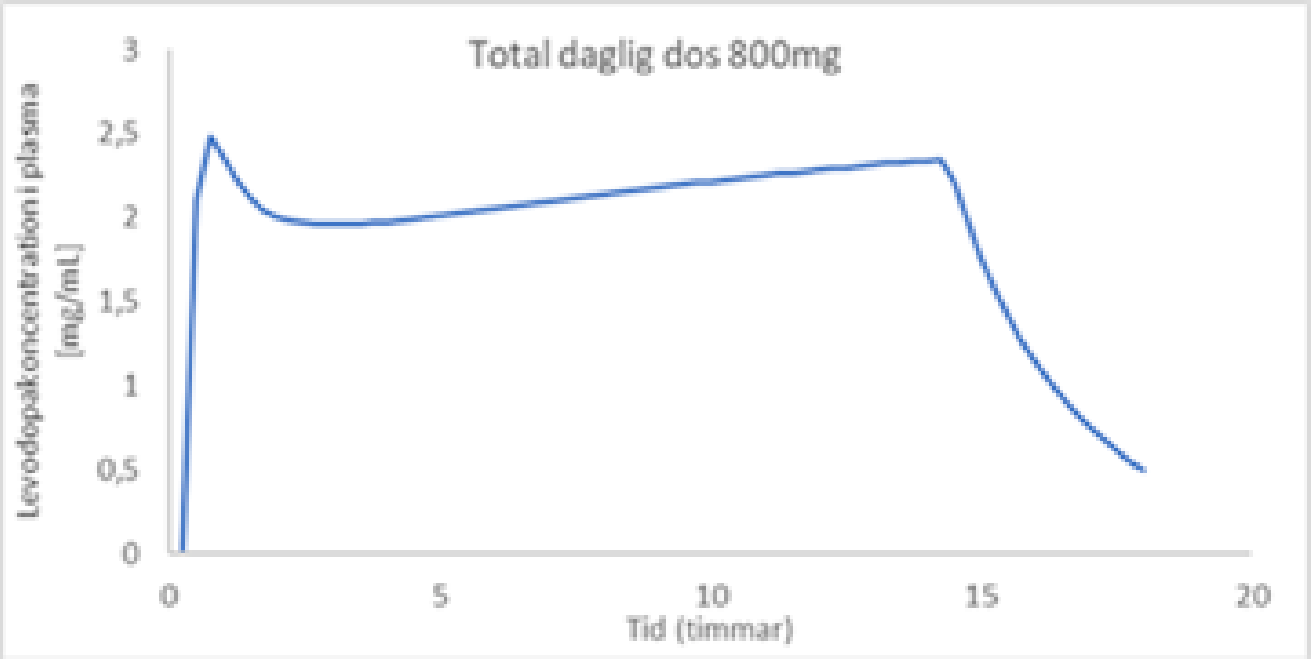
Farmakokinetik

Absorption

Lecigon administreras via en sond insatt direkt i duodenum eller övre jejunum. Det finns stora inter- och intraindividuella variationer i absorption av levodopa, karbidopa och entakapon. Både levodopa och entakapon absorberas och elimineras snabbt. Karbidopa absorberas och elimineras något långsammare än levodopa. Måltider rika på stora neutrala aminosyror kan fördröja och minska absorptionen av levodopa. Mat påverkar inte signifikant absorption en av entakapon.

I en en öppen, randomiserad klinisk studie (n=11) med cross-over -design, inkluderande Duodopa som jämförelseprodukt, ledde intestinal administrering av Lecigon snabbt till terapeutiska plasmanivåer av levodopa. Jämförbara levodopa nivåer bibehölls under infusionsförloppet för både Lecigon och Duodopa men för Lecigon observerades en gradvis ökande levodopakoncentration i plasma under dagen relativt Duodopa. Lecigon hade en statistiskt signifikant högre biotillgänglighet av levodopa jämfört med Duodopa beräknad under infusionen, $AUC_{0\text{-}14h}$ /dos (kvot: 1,38; 95 % konfidensintervall [CI]: 1,26-1,51). Efter att infusionen avslutats sjönk nivåerna av levodopa snabbt. Variabiliteten i plasmakoncentrationer av levodopa hos individen var liten (13,8 %) i tidsintervallet 3 till 14 timmar efter start av infusion av Lecigon.

Exempel på en förväntad plasmakoncentration/tidsprofil med en konstant underhållsdos visas i figur 1. Vid behov finns möjlighet att använda flera underhållsdoser under dagen/dygnet (beskrivs i avsnitt Dosering Dosering).



Figur 1: Exempel på levodopa plasmakoncentration/tidsprofil för en total daglig dos av 800mg levodopa med morgondos (176mg) och kontinuerlig underhållsdos (45mg/h) över dagen. (Simulering från en populations-PK-modell).

Distribution

Distributionsvolymen för både levodopa (0,36-1,6 l/kg) och entakapon (0,27 l/kg) vid steady-state är relativt liten, medan uppgifter saknas för karbidopa.

Levodopa är bundet till plasmaproteiner i liten utsträckning (cirka 10-30 %) och karbidopa är bundet till cirka 36 %, medan entakapon är bundet i stor utsträckning (cirka 98 %) - huvudsakligen till serumalbumin. Vid terapeutiska koncentrationer tränger inte entakapon bort andra höggradigt proteinbundna aktiva substanser (t.ex. warfarin, salicylsyra, fenylbutazon eller diazepam), inte heller trängs det i någon betydande grad bort av något av dessa läkemedel vid terapeutiska eller högre koncentrationer.

Metabolism och eliminering

Levodopa metaboliserasi hög grad till olika metaboliter: dekarboxylering med dopadekarboxylas (DDC) och O-metylering med COMT är de viktigaste metaboliseringsvägarna.

Karbidopa metaboliseras till två huvudmetaboliter som utsöndras i urinen som glukuronider och okonjugerade föreningar. Oförändrad karbidopa utgör 30 % av den totala utsöndringen via urinen.

Entakapron metaboliseras nästan fullständigt och metaboliterna utsöndras via urin (10-20 %) och galla/faeces (80-90 %). Den huvudsakliga metaboliseringsvägen är glukuronidering av entakapon och dess aktiva metabolit, cis-isomeren. Cis-isomeren utgör cirka 5 % av den totala mängden i plasma.

Totala clearance är inom intervallet 0,55-1,38 l/kg/timme för levodopa och cirka 0,70 l/kg/timme för entakapon. Halveringstiden är 0,6-1,3 timmar för levodopa, 2-3 timmar för karbidopa och 0,4-0,7 timmar för entakapon när de ges separat. Den genomsnittliga uppskattade halveringstiden för levodopa under behandling med Lecigon var 2,0 timmar.

Data från in vitro-studier med humana levermikrosomberedningar tyder på att entakapon hämmar cytokrom P450 2C9 (IC_{50} ~ 4 µM). Entakapon uppvisade liten eller ingen hämning av andra typer av P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A och CYP2C19).

Särskilda patientgrupper

Äldre

När levodopa administreras utan karbidopa och entakapon är absorptionen av levodopa högre och elimineringen långsammare hos äldre än hos yngre personer. Efter administrering av levodopa i kombination med karbidopa är dock absorptionen av levodopa likartad mellan äldre och yngre personer, men AUC är fortfarande 1,5 gånger högre hos äldre på grund av åldersrelaterad minskning av DDC-aktivitet och clearance. Det finns inga signifikanta skillnader i AUC för karbidopa eller entakapon mellan yngre (45-64 år) och äldre (65-75 år) personer.

Kön

Biotillgängligheten av levodopa är signifikant högre hos kvinnor än hos män, även i närvaro av entakapon. Denna skillnad beror huvudsakligen på skillnaden i kroppsvikt. Det finns ingen skillnad mellan kön med avseende på biotillgängligheten av karbidopa eller entakapon.

Nedsatt leverfunktion

Elimineringen av entakapon är nedsatt hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) vilket leder till en ökad plasmakoncentration av entakapon i både absorptions- och elimineringsfaserna (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Varningar och försiktighet). Det finns inga specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det rekommenderas dock att Lecigon administreras med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Lecigon ska inte användas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, se avsnitt Kontraindikationer.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar inte farmakokinetiken för entakapon. Det finns inga specifika farmakokinetiska studier av levodopa och karbidopa hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det rekommenderas därför att dostitreringen görs med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion inklusive dem som får dialysbehandling (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier av levodopa, karbidopa och entakapon, undersökta ensamma eller i kombination, avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I studier av allmäntoxicitet med upprepade doser av entakapon sågs anemi som troligen berodde på entakapons förmåga att bilda kelat med järn. Beträffande reproduktionstoxicitet hos entakapon sågs minskad fostervikt och en något fördröjd skelettutveckling hos kaniner vid systemiska exponeringsnivåer inom det terapeutiska intervallet.

Både levodopa och kombinationer av karbidopa och levodopa har orsakat viscerala- och skelettdeformationer hos kaniner.

Hydrazin är en nedbrytningsprodukt av karbidopa. I djurstudier visade hydrazin anmärkningsvärd systemisk toxicitet, särskilt vid exponering via inhalation. Dessa studier rapporterade att hydrazin är levertoxiskt, har CNS-toxicitet (dock inte beskrivits efter oral behandling) och är gentoxiskt samt cancerframkallande (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml innehåller 20 mg levodopa, 5 mg karbidopamonohydrat (motsvarande 4,6 mg vattenfri karbidopa) och 20 mg entakapon.
47 ml (1 cylinderampull) innehåller 940 mg levodopa, 235 mg karbidopamonohydrat och 940 mg entakapon.

Hjälpämnen med känd effekt:
1 ml gel innehåller 3,5 mg natrium (1 cylinderampull innehåller 166 mg natrium).

Förteckning över hjälpämnen

Karmellosnatrium
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid(för pH-justering)
Renat vatten

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

26 veckor

Öppnad cylinderampull: Används omedelbart. Produkten kan användas i upp till 24 timmar när den tagits ut ur kylskåpet. Doseringspump med monterad cylinderampull kan bäras nära kroppen i upp till 16 timmar. Vid behandling nattetid ska pumpen inte bäras intill kroppen utan kan t.ex. förvaras på nattduksbordet. Kassera eventuell oanvänd mängd.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
För förvaringsanvisningar efter att produkten öppnats, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Cylinderampullen är avsedd endast för engångsbruk. Återanvänd inte en öppnad cylinderampull.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Intestinal gel. pH: 4,5-5,5.

Gul eller gul-rödaktig ogenomskinlig viskös gel.

Förpackningsinformation

Intestinal gel 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml Gul eller gul-rödaktig ogenomskinlig viskös gel.
7 x 47 milliliter cylinderampull, kassett, 6018:93, F