

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 20 mg di levodopa, 5 mg di carbidopa monoidrato (equivalente a 4,6 mg di carbidopa anidro) e 20 mg di entacapone.

47 ml (1 cartuccia) contiene 940 mg di levodopa, 235 mg di carbidopa monoidrato e 940 mg di entacapone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel intestinale pH 4.5-5.5

Gel viscoso opaco di colore giallo o rosso-giallastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni orali disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere titolata per raggiungere una risposta clinica ottimale nel singolo paziente, il che significa massimizzare il periodo "ON" funzionale durante il giorno, riducendo al minimo il numero e la durata di episodi "OFF" (bradicinesia) e riducendo al minimo il periodo "ON" con discinesia invalidante.

La dose giornaliera totale di Lecigimon è composta da tre dosi aggiustate individualmente: la dose bolo al mattino, la dose di mantenimento continua e dosi bolo supplementari. Il trattamento è solitamente limitato al periodo di veglia del paziente. Se giustificato dal punto di vista medico, Lecigimon può essere somministrato fino a 24 ore al giorno. La massima dose giornaliera raccomandata è 100 ml (che corrisponde a 2000 mg di levodopa, 500 mg di carbidopa monoidrato e 2000 mg di entacapone - vedere anche paragrafo 4.4).

Durante la terapia di mantenimento, il profilo plasmatico concentrazione-tempo di levodopa ha un aspetto leggermente diverso, con una concentrazione plasmatica di levodopa in graduale aumento nel corso della giornata, rispetto a quanto osservato in precedenza con il gel intestinale a base di sola levodopa / carbidopa. Un esempio di profilo plasmatico concentrazione / tempo con l'utilizzo di Lecigimon è presentato al paragrafo 5.2. In caso di esigenze individuali, la pompa può essere pre-programmata per fornire fino a tre dosi di mantenimento nel corso della giornata / per un periodo di 24 ore. Riduzioni del 10-20% durante le ore centrali della giornata possono essere rilevanti in caso di eventuale comparsa di discinesia nell'ultima parte della giornata. Tutte le dosi di mantenimento devono essere titolate fino al raggiungimento dell'effetto clinico desiderato.

Una posologia di mantenimento multipla può anche essere utile, ad esempio, in pazienti con discinesie persistenti o rigidità con necessità ricorrente di dosi extra nell'ultima parte della giornata, o per pazienti in trattamento da 24 ore che necessitano di una riduzione della dose di mantenimento durante la notte

Dose mattutina:

La dose mattutina è somministrata dalla pompa per raggiungere rapidamente il livello di dosaggio terapeutico (entro 30 minuti). La dose viene aggiustata con incrementi di 0,1 ml (2 mg). La dose mattutina totale è generalmente di 5-10 ml, che corrispondono a 100-200 mg di levodopa. La dose mattutina totale non deve superare i 15 ml (300 mg di levodopa).

Dose di mantenimento continua

La dose di mantenimento continua viene somministrata dalla pompa per mantenere il livello di dosaggio terapeutico. La dose di mantenimento è aggiustabile con incrementi di 2 mg/ora (0.1 ml/ora). La dose di mantenimento si colloca di norma all'interno dell'intervallo 0,7-5,0 ml/ora (15/100 mg di levodopa/ora) . La dose giornaliera massima raccomandata è 100 ml (2000 mg di levodopa).

Dosi bolo supplementari

Da somministrare come richiesto se il paziente diventa ipocinetico. La dose extra deve essere aggiustata individualmente, normalmente è inferiore a 3 ml. Se la necessità di dosi extra supera le cinque volte al giorno, deve essere aumentata la dose di mantenimento continua.

Titolazione durante il passaggio da levodopa/carbidopa a Lecigimon

Lecigimon contiene entacapone che potenzia l'effetto della levodopa. Perciò può essere necessario ridurre la dose giornaliera totale di Lecigimon, in media, del 20-35% rispetto alla precedente assunzione di levodopa e carbidopa senza inibitori della catecol-O-metil transferasi (COMT) da parte del paziente. Poiché l'effetto di entacapone sulla levodopa è dose dipendente, si preveda una maggiore riduzione della dose nei pazienti che ricevono dosaggi elevati.

L'impostazione della dose iniziale si basa sull'assunzione giornaliera di levodopa del paziente. La dose mattutina deve essere calcolata sulla base del quantitativo di levodopa assunto dal paziente la mattina precedente per raggiungere il più rapidamente possibile il livello di dosaggio terapeutico + il volume per riempire il sondino.

La dose di mantenimento continua deve essere calcolata sulla base del quantitativo di levodopa assunto dal paziente il giorno precedente (esclusa la dose del mattino) e ridotta inizialmente al 65% della dose giornaliera precedente di levodopa. Le dosi sono quindi titolate gradualmente, in base ai sintomi clinici, fino a ottenere l'effetto desiderato.

Esempio di impostazione della dose iniziale prima della titolazione

Dose giornaliera totale precedente di levodopa: 1360 mg

Dose mattutina precedente di levodopa: 100 mg

Dose giornaliera precedente di levodopa (esclusa la dose mattutina): 1260 mg/die

Dose mattutina: 100 mg

Corrispondente ad un volume di: $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Dose mattutina totale: $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$ (volume per riempire il sondino) = 8 ml

Dose di mantenimento continua: 1260 mg/die

Dose di mantenimento continua ridotta al 65%: $1260 \text{ mg/die} \times 0,65 = 819 \text{ mg/die}$

Dose oraria (calcolata su una base di 16 ore di somministrazione al giorno) $819 \text{ mg} / 16 \text{ ore} = 51 \text{ mg/ora}$

Corrispondente ad una portata oraria di: $51 \text{ mg/ora} / 20 \text{ mg/ml} = 2.5\text{--}2.6 \text{ ml/ora}$

Titolazione durante il passaggio da levodopa / benserazide a Lecigimon

Entacapone aumenta la biodisponibilità della levodopa dalle preparazioni standard di levodopa / benserazide leggermente di più (5-10%) rispetto alle preparazioni standard di levodopa / carbidopa. Il passaggio da levodopa/benserazide a Lecigimon non è stato studiato.

Titolazione durante il passaggio da levodopa/carbidopa/entacapone a Lecigimon

L'impostazione della dose iniziale si basa sull'assunzione giornaliera di levodopa del paziente. La dose iniziale mattutina deve essere calcolata sulla base del quantitativo di levodopa assunto dal paziente la mattina precedente + il volume per riempire il sondino. La dose di mantenimento continua viene convertita 1: 1 e si basa sull'assunzione giornaliera di levodopa del paziente (esclusa la dose mattutina). Le dosi sono quindi titolate gradualmente, in base ai sintomi clinici, fino a ottenere l'effetto desiderato.

Il passaggio dalla terapia combinata con levodopa/inibitore della DDC / tolcapone a Lecigimon non è stato studiato.

Passaggio da una terapia con agonisti della dopamina a Lecigimon

Quando si passa dalla terapia con un agonista della dopamina alla monoterapia con Lecigimon, deve essere preso in considerazione il rischio che compaiano sintomi di astinenza da agonisti della dopamina e si deve evitare l'interruzione improvvisa dell'agonista della dopamina.

Monitoraggio del trattamento:

Dopo la titolazione iniziale, la dose mattutina e la dose di mantenimento vengono perfezionate nel corso di alcune settimane.

Lecigimon viene somministrato inizialmente come monoterapia. Se necessario, possono essere assunti contemporaneamente altri medicinali antiparkinsoniani (per il trattamento concomitante del morbo di Parkinson, vedere anche paragrafi 4.3 e 4.5). Se il trattamento con altri medicinali antiparkinsoniani viene interrotto o modificato, potrebbe essere necessario aggiustare le dosi di Lecigimon.

Un improvviso peggioramento della risposta al trattamento, con fluttuazioni motorie ricorrenti, deve far sospettare che la parte distale del sondino si sia spostata dal duodeno/digiuno allo stomaco. L'ubicazione del sondino deve essere stabilita con radiografia e l'estremità del sondino ricollocata nel duodeno/digiuno, se riscontrata non corretta.

Trattamento associato a demenza

In caso di demenza sospetta o diagnosticata con un abbassamento della soglia confusionale, la pompa del paziente deve essere maneggiata solo dal personale infermieristico o dal caregiver.

Abuso del medicinale

Se si sospetta un abuso di medicinale, è presente una funzione di blocco nella pompa utilizzata con Lecigimon (Crono LECIG). Questa funzione impedisce al paziente di modificare le impostazioni della pompa.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di Lecigimon nella popolazione pediatrica per l'indicazione della malattia di Parkinson in stadio avanzato con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia.

Popolazione anziana

Esiste una considerevole esperienza nell'uso di levodopa/carbidopa/entacapone in pazienti anziani. Le dosi per tutti i pazienti, inclusa la popolazione geriatrica, sono aggiustate individualmente mediante titolazione.

Compromissione epatica

Attraverso la titolazione il dosaggio di Lecigimon è personalizzato per ottenere l'effetto ottimale (che corrisponde ad esposizioni plasmatiche a levodopa e carbidopa e entacapone ottimizzate individualmente); pertanto, i potenziali effetti della compromissione epatica sull'esposizione a levodopa, carbidopa e entacapone sono tenuti in considerazione nella titolazione della dose. Non ci sono studi sulla farmacocinetica della carbidopa e della levodopa in pazienti con compromissione epatica. L'eliminazione di entacapone è ridotta nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Si raccomanda pertanto di eseguire la titolazione della dose con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Potrebbe

essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2). Lecigimon non deve essere usato in pazienti la cui funzione epatica è gravemente compromessa; vedere paragrafo 4.3.

Compromissione renale

Attraverso la titolazione, il dosaggio di Lecigimon è personalizzato per ottenere l'effetto ottimale (che corrisponde ad esposizioni plasmatiche a levodopa e carbidopa e entacapone ottimizzate individualmente). Pertanto, i potenziali effetti della compromissione renale sull'esposizione a levodopa, carbidopa e entacapone sono tenuti in considerazione nella titolazione della dose. La farmacocinetica di entacapone non viene influenzata dalla compromissione della funzione renale. Non sono disponibili studi farmacocinetici specifici su levodopa e carbidopa in pazienti con compromissione renale. La titolazione della dose deve essere effettuata pertanto con cautela nei pazienti con grave compromissione renale, inclusi quelli sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Interruzione della terapia

Il trattamento con Lecigimon può essere interrotto in qualsiasi momento rimuovendo il sondino e consentendo alla ferita di guarire.

I pazienti devono essere posti sotto attenta osservazione in caso sia richiesta un'improvvisa riduzione della dose o se diventa necessario sospendere il trattamento con Lecigimon, in particolare nei pazienti in trattamento con antipsicotici, vedere paragrafo 4.4.

Se il trattamento viene interrotto, il paziente deve ricevere un trattamento alternativo.

Modo di somministrazione

Lecigimon è un gel per somministrazione intestinale continua (nel duodeno o nel primo tratto del digiuno). Per la somministrazione di Lecigimon può essere utilizzata solo la pompa Crono LECIG (CE 0476). **Insieme alla pompa portatile viene fornito un manuale con le istruzioni per il suo utilizzo.**

Per verificare se il paziente risponde positivamente a questo metodo di trattamento, deve essere preso in considerazione un sondino naso duodenale/naso digiunale provvisorio prima di una gastrostomia endoscopica percutanea permanente con una sonda digiunale (PEG-J). Nei casi in cui il medico ritenga che questo accertamento non sia necessario, la fase del test naso digiunale può essere evitata ed il trattamento può essere iniziato direttamente con il posizionamento della PEG-J.

Per la terapia a lungo termine, il gel deve essere somministrato con una pompa portatile direttamente nel duodeno o nel primo tratto del digiuno tramite un sondino permanente attraverso gastrostomia endoscopica percutanea, con una sonda transaddominale esterna e un sondino intestinale interno. In alternativa, può essere considerata la possibilità di una gastrodigiunostomia radiologica, se, per un qualunque motivo, la gastrostomia endoscopica percutanea non è adatta. L'intervento chirurgico e l'aggiustamento posologico devono essere effettuati in collaborazione con una clinica neurologica.

Sostituzione di una cartuccia

Quando deve essere utilizzata una nuova cartuccia, questa va applicata alla pompa portatile e il sistema va collegato al sondino per la somministrazione, secondo le istruzioni impartite.

La cartuccia è solo monouso e non deve essere utilizzata per più di 24 ore.

La pompa dosatrice con cartuccia installata può essere indossata vicino al corpo per un massimo di 16 ore. Durante il trattamento notturno, la pompa non deve essere indossata vicino al corpo, ma può, ad esempio, essere tenuta sul comodino.

Una volta aperta, una cartuccia può essere utilizzata il giorno successivo, cioè fino a 24 ore dopo la prima apertura. La cartuccia viene rimossa dalla pompa dopo 24 ore di utilizzo o quando è esaurita, a seconda di quale condizione si verifica per prima.

Verso la fine del periodo di conservazione il gel potrebbe diventare leggermente giallo/rossastro. Ciò non influenza la concentrazione del medicinale o l'effetto del trattamento.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Glaucoma ad angolo chiuso
- Grave insufficienza cardiaca
- Grave aritmia cardiaca.
- Ictus acuto.
- Grave compromissione epatica.
- Gli inibitori non selettivi delle MAO e gli inibitori selettivi delle MAO di tipo A sono controindicati in associazione con Lecigimon. Questi inibitori devono essere sospesi almeno due settimane prima di iniziare la terapia con Lecigimon. Lecigimon può essere somministrato contemporaneamente ad una dose raccomandata dal produttore di un inibitore delle MAO con selettività per le MAO di tipo B (es. selegilina HCl) (vedere paragrafo 4.5)
- Condizioni in cui gli adrenergici sono controindicati, ad es. feocromocitoma, ipertiroidismo e sindrome di Cushing.
- Precedente di sindrome neurolettica maligna (SNM) e / o rabdomiolisi non traumatica.
- Sospette lesioni cutanee non diagnosticate o anamnesi di melanoma (la levodopa potrebbe attivare il melanoma maligno)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lecigimon non è raccomandato per il trattamento di reazioni extrapiramidali indotte da medicinali.

La terapia con Lecigimon deve essere somministrata con cautela nei pazienti con cardiopatia ischemica, grave malattia cardiovascolare o polmonare, asma bronchiale, malattie renali, epatiche o endocrine, o con storia di ulcera peptica o convulsioni.

Nei pazienti con storia di infarto del miocardio, che presentano aritmie residue nel nodo atriale o ventricolari, è necessario controllare la funzione cardiaca con particolare attenzione durante il periodo di iniziale aggiustamento del dosaggio.

Tutti i pazienti trattati con Lecigimon devono essere controllati attentamente per lo sviluppo di alterazioni psichiche, depressione con propositi suicidi e altre gravi alterazioni psichiche. I pazienti con episodi di psicosi pregressa o in atto devono essere trattati con cautela.

La somministrazione concomitante di medicinali antipsicotici con proprietà bloccanti dei recettori dopaminergici, specialmente gli antagonisti dei recettori D2, deve essere eseguita con cautela e il paziente deve essere osservato attentamente per la perdita dell'effetto antiparkinsoniano o per l'aggravamento dei sintomi parkinsoniani, vedere paragrafo 4.5.

I pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto possono essere trattati con Lecigimon con cautela, purché la pressione intraoculare sia ben controllata e il paziente sia seguito attentamente per eventuali variazioni della pressione intraoculare.

Lecigimon può indurre ipotensione ortostatica. Quindi, Lecigimon deve essere somministrato con cautela ai pazienti che stanno assumendo altri medicinali che possono causare ipotensione ortostatica, vedere paragrafo 4.5.

I principi attivi presenti in Lecigimon sono stati associati a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi soprattutto in pazienti con malattia di Parkinson. È pertanto necessaria cautela durante la guida o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7 e 4.8).

Dopo interruzione brusca di medicinali antiparkinsoniani, è stata segnalata una sindrome che assomiglia alla Sindrome Neurolettica Maligna (SNM) e che comprende rigidità muscolare, innalzamento della temperatura

corporea, alterazioni dello stato mentale (es. agitazione, confusione, coma) e aumento della creatinfosfochinasi sierica. In pazienti con malattia di Parkinson, si è osservata raramente l'insorgenza di rabdomiolisi secondaria a Sindrome Neurolettica Maligna o a gravi discinesie. Dall'introduzione di entacapone sul mercato, sono stati segnalati casi isolati di SNM, in particolare dopo brusca riduzione della dose o interruzione di entacapone e altri medicinali dopaminergici concomitanti. I pazienti devono essere posti sotto attenta osservazione in caso di brusca riduzione o interruzione del trattamento con Lecigimon, in particolare se sono in trattamento con antipsicotici/neurolettici.

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa incluso Lecigimon. Se si sviluppano tali sintomi, si raccomanda una rivalutazione del trattamento.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti con la malattia di Parkinson hanno un rischio più alto, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare il melanoma. Non è chiaro se il maggiore rischio osservato sia dovuto alla malattia di Parkinson o ad altri fattori, quali i medicinali utilizzati per trattare la malattia di Parkinson. Pertanto, si consiglia ai pazienti e al personale sanitario di effettuare un regolare monitoraggio per il rischio di melanoma quando si usa Lecigimon. Idealmente, devono essere effettuate visite periodiche della pelle da parte di personale adeguatamente qualificato (es. dermatologi).

In caso di necessità di anestesia generale, il trattamento con Lecigimon può essere continuato fino a quando il paziente può assumere liquidi e medicinali per bocca. In caso di necessità di sospensione temporanea della terapia, il trattamento con Lecigimon può essere ripreso con il medesimo dosaggio non appena al paziente sarà nuovamente consentito di assumere liquidi per bocca.

Può essere necessario aggiustare la dose di Lecigimon riducendola, al fine di evitare discinesia indotta da levodopa.

Durante una terapia prolungata con Lecigimon è raccomandato un controllo periodico della funzione epatica, ematopoietica, cardiovascolare e renale.

Lecigimon contiene idrazina, un prodotto di degradazione della carbidopa che può essere genotossico e forse cancerogeno. La dose giornaliera media raccomandata di Lecigimon è 46 ml, (pari a 1,6 mg di idrazina/die) e la massima dose giornaliera raccomandata di Lecigimon è 100 ml (pari a massimo 3,5 mg di idrazina/die). Il significato clinico di questa esposizione all'idrazina non è noto.

Un precedente intervento chirurgico nella parte superiore dell'addome può rendere difficoltosa l'esecuzione di gastrostomia o digiunostomia.

Le complicanze riportate negli studi clinici per levodopa/carbidopa, ed emerse dopo l'immissione in commercio, comprendono bezoario, ileo, erosione/ulcera del sito dell'impianto, emorragia intestinale, ischemia intestinale, occlusione intestinale, perforazione intestinale, intussuscezione, pancreatite, peritonite, pneumoperitoneo e infezione post-operatoria della ferita. I bezoari sono concrezioni di materiale indigesto (come fibre non digeribili di frutta o verdura) nel tratto intestinale. Un bezoario intorno all'apice della sonda digiunale può causare l'occlusione intestinale o la formazione della intussuscezione. La maggior parte dei bezoari risiede nello stomaco ma i bezoari si possono riscontrare ovunque nel tratto intestinale. Il dolore addominale può essere un sintomo delle complicanze sopra elencate. Alcuni di questi eventi possono provocare serie conseguenze, come un intervento chirurgico o la morte. I pazienti devono essere avvisati di comunicare al medico se manifestano uno dei sintomi associati agli eventi di cui sopra.

Una ridotta capacità di maneggiare il sistema (pompa, sondini) può causare complicazioni. Tali pazienti devono essere assistiti da un caregiver (ad es. infermiere, aiuto-infermiere o un parente stretto).

Un improvviso o graduale aggravamento della bradicinesia può indicare un'ostruzione nel dispositivo per qualunque causa e deve essere investigato.

La perdita di peso è stata associata ai principi attivi contenuti in Lecigimon e i caregiver devono quindi essere consapevoli di questa possibilità. Si raccomanda il monitoraggio del peso per evitare una perdita di peso grave. Questo riguarda soprattutto i pazienti con diarrea. Una diarrea prolungata o persistente che compare durante l'uso di entacapone potrebbe essere un segno di colite. In caso di diarrea prolungata o persistente, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e devono essere presi in considerazione altri trattamenti e condotte indagini mediche appropriate.

Laddove necessario, la sostituzione di Lecigimon con levodopa e un inibitore della DDC senza entacapone o altra terapia dopaminergica, deve avvenire lentamente. Potrebbe essere necessario un incremento della dose della levodopa.

Per i pazienti che manifestano anoressia progressiva, astenia e perdita di peso in un arco di tempo relativamente breve, si deve prendere in considerazione l'eventualità di effettuare un controllo medico generale, incluso il controllo della funzionalità epatica.

La combinazione di levodopa/carbidopa può essere responsabile di risultati falsi positivi al test per i chetoni urinari mediante dipstick. Tale reazione non cambia portando ad ebollizione il campione di urina. L'uso di metodi con glucosio-ossidasi può provocare risultati falsi negativi per la glicosuria.

La Sindrome da Disregolazione Dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza determinando un eccessivo uso del prodotto, osservato in alcuni pazienti trattati con levodopa/carbidopa. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e le persone che forniscono assistenza devono essere avvertiti del potenziale rischio di sviluppare la DDS (vedere anche paragrafo 4.8).

Se si sospetta un abuso di medicinale, è presente una funzione di blocco nella pompa utilizzata con Lecigimon (Crono LECIG).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con Lecigimon. Dalla generica associazione di levodopa/carbidopa ed entacapone/levodopa/carbidopa sono note le seguenti interazioni.

Occorre procedere con cautela nella somministrazione concomitante di Lecigimon con i seguenti medicinali

Antipertensivi

Si è verificata ipotensione posturale sintomatica quando combinazioni di levodopa e un inibitore della decarbossilasi vengono aggiunte al trattamento di pazienti che già ricevono antiipertensivi. Può essere necessario aggiustare il dosaggio dell'agente antiipertensivo.

Antidepressivi

Le somministrazioni di inibitori non selettivi delle MAO e inibitori selettivi delle MAO di tipo A sono controindicate in associazione con Lecigimon. Il trattamento con questi inibitori deve essere sospeso almeno due settimane prima di iniziare la terapia con Lecigimon (vedere paragrafo 4.3).

Raramente sono state riportate reazioni avverse, fra cui ipertensione e discinesia, risultanti dalla somministrazione concomitante di antidepressivi triciclici e preparazioni di carbidopa/levodopa.

Un numero significativo di pazienti con morbo di Parkinson è stato trattato con l'associazione levodopa, carbidopa ed entacapone e antidepressivi triciclici. Non si è osservata alcuna interazione farmacodinamica. Tuttavia, si deve prestare attenzione quando gli antidepressivi vengono associati a Lecigimon.

Anticolinergici

Gli anticolinergici possono agire sinergicamente con levodopa per ridurre il tremore. Tuttavia, l'uso combinato può esacerbare i movimenti involontari anomali. Gli anticolinergici possono ridurre gli effetti della levodopa ritardandone l'assorbimento. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di Lecigimon.

Altri medicinali anti-Parkinsoniani

Lecigimon può essere somministrato contemporaneamente ad una dose raccomandata di un inibitore delle MAO con selettività per le MAO di tipo B (es. selegilina cloridrato). L'uso concomitante di selegilina e levodopa-carbidopa è stato associato a grave ipotensione ortostatica. Pertanto, può essere necessaria una riduzione della dose di Lecigimon quando si aggiunge un inibitore selettivo delle MAO-B.

Amantadina e agonisti della dopamina come pramipexol hanno un effetto sinergico con levodopa e possono aumentare gli eventi avversi legati alla levodopa. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di Lecigimon.

Altri medicinali

Antagonisti del recettore dopaminico (alcuni antipsicotici, ad es. fenotiazine, butirrofenoni e risperidone, e antiemetici, ad es. metoclopramide), benzodiazepine, isoniazide, fenitoina e papaverina possono ridurre l'effetto terapeutico di levodopa. I pazienti trattati con tali medicinali in concomitanza con Lecigimon devono essere seguiti attentamente per una perdita della risposta terapeutica.

I medicinali simpaticomimetici possono aumentare gli eventi avversi cardiovascolari legati alla levodopa.

La levodopa forma un chelato con il ferro nel tratto gastrointestinale, portando a una riduzione dell'assorbimento di levodopa. Lecigimon e le preparazioni orali di ferro devono quindi essere assunti a distanza di almeno 2-3 ore. Ad esempio, il preparato a base di ferro può essere assunto prima di coricarsi se il paziente non utilizza la pompa durante la notte.

A causa dell'affinità dimostrata in vitro da entacapone nei confronti del citocromo P450 2C9 (vedere paragrafo 5.2), Lecigimon può interferire con i farmaci il cui metabolismo dipende da questo isoenzima, quali ad esempio l'S-warfarin. Tuttavia, in uno studio di interazione effettuato nei volontari sani, entacapone non ha modificato i livelli plasmatici di S-warfarin, mentre il valore dell'AUC per l'isomero R-warfarin è aumentato in media del 18% (IC90%: 11-26%). I valori di INR sono aumentati in media del 13% (IC90%: 6-19%). Pertanto, nei pazienti in trattamento con warfarin, si raccomanda di effettuare i controlli del valore di INR quando si inizia la somministrazione di Lecigimon.

L'effetto della somministrazione di antiacidi e Lecigimon sulla biodisponibilità della levodopa non è stato studiato.

Interazioni con il cibo

Poiché la levodopa compete con alcuni aminoacidi, l'assorbimento di levodopa può essere deficitario in alcuni pazienti in regime dietetico altamente proteico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati se non limitati sull'utilizzo di levodopa/carbidopa/entacapone nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva dei singoli componenti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. L'utilizzo di Lecigimon non è raccomandato durante la gravidanza o in donne fertili che non fanno uso di contraccettivi, a meno che i possibili benefici per la madre non siano superiori al possibile rischio per il feto.

Allattamento

La levodopa ed eventualmente i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno umano. Esistono prove che l'allattamento viene inibito durante il trattamento con levodopa.

Non è noto se carbidopa e entacapone o i loro metaboliti siano escreti anche nel latte umano. Studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di carbidopa ed entacapone nel latte materno, ma non è noto se siano escreti nel latte materno umano.

Non ci sono informazioni sufficienti circa gli effetti di levodopa / carbidopa / entacapone o dei loro metaboliti sui neonati / lattanti. Si deve pertanto evitare l'allattamento al seno durante il trattamento con Lecigimon.

Fertilità

Negli studi preclinici con sola carbidopa, levodopa o entacapone non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità. Gli studi sulla fertilità negli animali non sono stati condotti con la combinazione di levodopa, carbidopa e entacapone.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lecigimon può esercitare un'influenza considerevole sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Levodopa, carbidopa e entacapone possono causare capogiri e ipotensione ortostatica. Pertanto, durante la guida di autoveicoli e l'utilizzo di macchinari bisogna prestare cautela.

Pazienti in trattamento con Lecigimon che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti; vedere anche paragrafo 4.4 e 4.8.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza atteso per Lecigimon si basa sui dati disponibili provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing con levodopa / carbidopa gel intestinale e levodopa / carbidopa / entacapone assunto per via orale.

Gli effetti indesiderati correlati al farmaco che si verificano frequentemente con levodopa/carbidopa gel intestinale e potrebbero quindi manifestarsi con Lecigimon sono nausea e discinesia. Gli effetti indesiderati correlati al dispositivo e alla procedura, che si verificano frequentemente con levodopa/carbidopa gel intestinale e potrebbero quindi manifestarsi con Lecigimon, comprendono dolore addominale, complicanze legate all'inserimento del dispositivo, eccessivo tessuto di granulazione, eritema nel sito di incisione, infezione post-operatoria della ferita, secrezione post-procedura, dolore e reazione locale legati alla procedura. La maggior parte di queste reazioni avverse è stata riscontrata precocemente negli studi, in seguito alla procedura di gastrostomia endoscopica percutanea e si è verificata nei primi 28 giorni.

Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente con levodopa/carbidopa/entacapone per via orale sono discinesie (che si verificano in circa il 19% dei pazienti); sintomi gastrointestinali tra cui nausea e diarrea (che si verificano in circa il 15% ed il 12% dei pazienti, rispettivamente); dolori muscolari e disturbi del tessuto connettivo (che si verificano in circa il 12% dei pazienti); ed una colorazione innocua delle urine marrone-rossastra (cromaturia) (che si verifica in circa il 10% dei pazienti). Reazioni avverse gravi quali emorragia gastrointestinale (non comune) e angioedema (raro) sono state segnalate dagli studi clinici con levodopa/carbidopa/entacapone per via orale o entacapone usati in associazione con levodopa/inibitore della DDC.

Con levodopa/carbidopa/entacapone per via orale si può verificare un'epatite grave, principalmente di tipo colestatico, rhabdmiolisi e sindrome neurolettica maligna, sebbene dai dati relativi agli studi clinici non ne sia emerso alcun caso.

È stato condotto uno studio di farmacocinetica con Lecigimon che ha incluso 11 pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato. Le reazioni avverse considerate associate a Lecigimon sono state cefalea, nausea e capogiri. Non sono state riportate reazioni avverse gravi in questo studio della durata di 2 giorni.

Nessuna reazione avversa è stata considerata associata alla pompa durante la somministrazione di Lecigimon.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse correlate al medicinale, al dispositivo e le reazioni avverse correlate alla procedura osservate negli studi clinici e durante l'uso post-marketing di levodopa / carbidopa gel intestinale e levodopa / carbidopa / entacapone per via orale sono riassunte nella Tabella 1 di seguito in base alla Classificazione Per Sistemi E Organi e alla frequenza.

Le reazioni avverse a levodopa/carbidopa/entacapone per via orale, elencate nella tabella 1, sono state raccolte sia dai dati derivanti da studi clinici in doppio-cieco sia dalle segnalazioni successive all'immissione in commercio di entacapone per l'uso associato a levodopa/inibitori della DDC.

Tabella 1. Dati su reazioni avverse derivanti da sperimentazioni cliniche e dall'esperienza dopo l'immissione in commercio di levodopa/carbidopa gel intestinale e /o levodopa/carbidopa/entacapone per via orale.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)	Raro (da ≥1/10.000 a <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Reazioni avverse correlate al farmaco					
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	Leucopenia, Trombocitopenia		Agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario					Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita di peso	Aumento del livello di aminoacidi (aumento dell'acido metilmalonico), Aumento dell'omocisteina ematica, Diminuzione dell'appetito, Carenza di Vitamina B6, Carenza di Vitamina B12			
Disturbi psichiatrici	Preoccupazioni, ansia, depressione, insonnia	Incubi, agitazione, stato di confusione, allucinazioni, disturbo del controllo degli impulsi, disturbi psicotici, attacchi di sonno, disturbi del sonno	Suicidio, disorientamento, euforia, paura, aumento della libido (vedere paragrafo 4.4), tentato suicidio, comportamento suicidario	Pensieri anomali	Sindrome da Disregolazione Dopaminergica ^a

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)	Raro (da ≥1/10.000 a <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Discinesia Malattia di Parkinson/ Esacerbazione del parkinsonismo (ad es. bradicinesia)	Capogiri, distonia, cefalea, iperestesia, Fenomeno On-Off, Parestesia, Poli neuropatia, Sonnolenza, Sincope, Tremore Ipercinesia	Atassia, Convulsioni		Sindrome neurolettica maligna, compromissione della memoria, demenza
Patologie dell'occhio		Visione offuscata	Glaucoma ad angolo chiuso, Blefarospasmo, Diplopia, Neuropatia ottica ischemica		
Patologie cardiache		Battito cardiaco irregolare, cardiopatía ischemica diversa dall'infarto del miocardio (ad es. angina pectoris)	Palpitazioni, infarto del miocardio		
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica	Iperensione, ipotensione,	Flebite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, Dolore orofaringeo, Polmonite da aspirazione	Disfonia	Respirazione anormale	
Patologie gastrointestinali	Nausea, Stipsi, Diarrea	Distensione addominale, dolore addominale, fastidio all'addome, secchezza delle fauci Disgeusia, Dispepsia, Disfagia, Flatulenza, Vomito	Colite, Emorragia gastrointestinale, ipersalivazione	Bruxismo, Glossodinia, Singhiozzo, Alterazione del colore della saliva	
Patologie epatobiliari			Anomalie nei test di funzionalità epatica		Epatite, per lo più colestatica

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)	Raro (da ≥1/10.000 a <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite da contatto, Iperidrosi, Prurito, Eruzione cutanea	Alopecia, Eritema, Orticaria, Alterazione del colore della cute, dei peli, delle unghie e del sudore	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.3) Angioedema	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscolare e tissutale e dolore muscoloscheletrico	Artralgia, spasmi muscolari, dolore al collo			Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Cromaturia	Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, infezione alle vie urinarie			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, Dolore al torace, Affaticamento, Anomalie dell'andatura, Dolore, Edema periferico	Malessere		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Cadute				
Reazioni avverse correlate al dispositivo e alla procedura					
Infezioni e infestazioni	Infezione post-operatoria della ferita	Cellulite al sito di incisione Infezione post-procedura	Ascesso post-operatorio		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)	Raro (da ≥1/10.000 a <1/1000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Fastidio addominale, Dolore all'addome superiore, Peritonite, Pneumoperitoneo	Bezoario, Colite ischemica, Ischemia gastrointestinale, Ostruzione gastrointestinale, Pancreatite, Emorragia dell'intestino tenue, Ulcera dell'intestino tenue, Perforazione dell'intestino crasso, Intussuscezione,		Perforazione gastrica, Perforazione gastrointestinale, Ischemia dell'intestino tenue, Perforazione dell'intestino tenue
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Tessuto di granulazione eccessivo				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Complicanze e legate all'inserimento del dispositivo ^b	Dislocazione del dispositivo, occlusione del dispositivo			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Eritema nel sito di incisione, Secrezione post procedura, Dolore da procedura, Reazione in sede di procedura	Complicanze legate alla stomia gastrointestinale, dolore alla sede di incisione, Ileo postoperatorio, Complicanza post procedura, Fastidio post procedura, Emorragia post procedura			

^a La Sindrome da Disregolazione Dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza, osservato in alcuni pazienti trattati con levodopa/carbidopa. I pazienti affetti presentano un modello compulsivo di uso improprio di farmaci dopaminergici al di sopra delle dosi adeguate al controllo dei sintomi motori, che in alcuni casi può determinare una grave discinesia (vedere anche paragrafo 4.4).

^b La complicanza legata all'inserzione del dispositivo è stata una reazione avversa comunemente riportata sia per il sondino naso digiunale che per la PEG-J. Questa reazione avversa è stata riportata insieme ad 1 o più delle seguenti reazioni avverse legate al sondino naso digiunale: dolore orofaringeo, distensione addominale, dolore addominale, fastidio addominale, dolore, irritazione della gola, traumatismo gastrointestinale, emorragia esofagea, ansia, disfagia e vomito. Per la PEG-J questa reazione avversa è stata riportata insieme ad 1 o più delle seguenti reazioni avverse: dolore addominale, fastidio addominale, distensione addominale, flatulenza o pneumoperitoneo. Altre reazioni avverse non gravi che sono state riportate insieme alle complicanze legate all'inserzione del dispositivo, includevano fastidio addominale, ulcera duodenale,

emorragia, duodenite erosiva, gastrite erosiva, emorragia gastrointestinale, peritonite, pneumoperitoneo, ulcera dell'intestino tenue.

La dislocazione retrograda del sondino intestinale verso lo stomaco o un'ostruzione del sondino porta alla ricomparsa delle fluttuazioni motorie.

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state osservate con levodopa/carbidopa orale e sono state classificate come rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$): anemia emolitica, trisma, sindrome di Horner, midriasi, crisi oculogire e porpora di Henoch-Schönlein. Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state segnalate come molto rare ($< 1/10.000$): agranulocitosi.

Parametri di laboratorio:

Sono state segnalate le seguenti anomalie nei parametri di laboratorio durante il trattamento con levodopa/carbidopa: valori elevati di azoto ureico, fosfatasi alcalina, S-AST, S-ALT, LDH, bilirubina, glicemia, creatinina, acido urico, test di Coombs positivo, e valori ridotti di emoglobina ed ematocrito. Sono stati segnalati leucociti, batteri e sangue nelle urine.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

L'introduzione di entacapone in un trattamento esistente con levodopa / inibitore della DDC può causare un aumento iniziale dell'attività dopaminergica (ad es. discinesia, nausea e vomito). La riduzione della dose di levodopa riduce la severità e la frequenza di tali reazioni dopaminergiche.

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o con altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa incluso Lecigimon (vedere paragrafo 4.4).

Sonnolenza e attacchi di sonno improvvisi

Entacapone in associazione con levodopa è stato associato a sonnolenza e episodi di attacchi di sonno improvvisi in pazienti affetti dal Morbo di Parkinson. È pertanto necessaria cautela durante la guida o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4 e 4.7).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I più importanti sintomi clinici di overdose con levodopa/carbidopa sono rappresentati da distonia e discinesia. Il blefarospasmo può essere un segnale precoce di sovradosaggio. La piridossina non ha alcun effetto nel contrastare l'azione di Lecigimon. Deve essere instaurato un controllo elettrocardiografico e il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione per lo sviluppo di aritmie cardiache. Se necessario, somministrare una terapia antiaritmica appropriata. Occorre considerare l'eventualità che il paziente possa aver assunto anche altri medicinali oltre a Lecigimon. L'utilità della dialisi nel trattamento del sovradosaggio non è nota.

I dati comprendono alcuni casi isolati di sovradosaggio nei quali i massimi dosaggi quotidiani segnalati per levodopa ed entacapone somministrati per via orale erano di almeno 10.000 mg e 40.000 mg, rispettivamente. I sintomi ed i segni acuti osservati in tali casi di sovradosaggio comprendevano agitazione, stato confusionale, coma, bradicardia, tachicardia ventricolare, respiro di Cheyne-Stokes, alterazione della pigmentazione della cute, della lingua e della congiuntiva, e cromaturia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, dopa e suoi derivati. Codice ATC: N04BA03

Meccanismo d'azione

Lecigimon è una combinazione di levodopa, carbidopa monoidrato e entacapone (rapporto 4:1:4), in un gel per infusione intestinale continua nella malattia di Parkinson di stadio avanzato, con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia.

Alla luce delle conoscenze attuali, i sintomi del morbo di Parkinson sono legati alla deplezione della dopamina nel corpo striato. La dopamina non attraversa la barriera emato-encefalica.

La levodopa, precursore metabolico della dopamina, attraversa la barriera emato-encefalica ed allevia i sintomi della malattia. Poiché la levodopa viene ampiamente metabolizzata perifericamente nei tessuti, soltanto una piccola quantità di una data dose raggiunge il sistema nervoso centrale quando si somministra la levodopa senza inibitori degli enzimi metabolici.

La carbidopa è un inibitore della DDC periferica che riduce il metabolismo periferico della levodopa a dopamina, e quindi, la quantità di levodopa disponibile nel cervello risulta aumentata. Quando la decarbossilazione della levodopa viene diminuita con la contemporanea somministrazione di un inibitore della DDC, si può utilizzare un dosaggio minore di levodopa, e di conseguenza viene ridotta anche l'incidenza di reazioni avverse quali la nausea.

Con l'inibizione della decarbossilasi mediante un inibitore della DDC, la catecol-O-metiltransferasi (COMT) diviene la via metabolica periferica dominante. L'entacapone è un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione principalmente periferica, studiato per essere somministrato in associazione alle preparazioni a base di levodopa. L'entacapone riduce la clearance di levodopa dal circolo sanguigno, determinando un aumento della AUC nel profilo farmacocinetico della levodopa. Ne consegue che la risposta clinica di levodopa risulta prolungata.

L'infusione intestinale di dosi di Lecigimon testate individualmente mantiene la concentrazione plasmatica di levodopa a un livello uniforme all'interno di una finestra terapeutica individuale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lecigimon viene somministrato attraverso un sondino inserito direttamente nel duodeno o nella parte superiore del digiuno. Esistono variazioni sostanziali fra individui e nello stesso individuo nell'assorbimento della levodopa della carbidopa e dell'entacapone. Sia la levodopa che l'entacapone vengono assorbiti ed eliminati rapidamente. La carbidopa viene assorbita ed eliminata un po' più lentamente rispetto alla levodopa. Se somministrata separatamente rispetto agli altri due principi attivi, la biodisponibilità è del 15-33% per levodopa, del 40-70% per carbidopa, e del 29-46% per entacapone. Pasti ad alto contenuto di aminoacidi neutri possono ritardare e ridurre l'assorbimento della levodopa. Il cibo non influenza significativamente l'assorbimento di entacapone.

In uno studio clinico in aperto, randomizzato con disegno cross-over, che includeva Duodopa come comparatore, la somministrazione intestinale di Lecigimon ha portato rapidamente a livelli plasmatici terapeutici di levodopa. Sono stati mantenuti livelli di levodopa comparabili durante l'infusione sia con Lecigimon che con Duodopa, ma con Lecigimon è stata osservata una concentrazione plasmatica di levodopa in graduale aumento durante il giorno rispetto a Duodopa. Lecigimon ha mostrato una maggiore biodisponibilità statisticamente significativa della levodopa rispetto a Duodopa calcolata durante l'infusione, $AUC_{0-14h} / \text{dose}$ (rapporto: 1,38; intervallo di confidenza al 95% [IC]: 1,26-1,51). Dopo la fine dell'infusione i livelli di levodopa sono diminuiti rapidamente. La variabilità intra-soggetto delle concentrazioni plasmatiche di levodopa dalle 3 alle 14 ore successive all'inizio dell'infusione di Lecigimon era bassa (13,8%)

La figura 1 mostra un esempio del profilo concentrazione plasmatica/ tempo atteso con una dose di mantenimento costante. Se necessario, è possibile utilizzare dosi multiple di mantenimento al giorno / periodo di 24 ore (come descritto al paragrafo 4.2 Posologia).

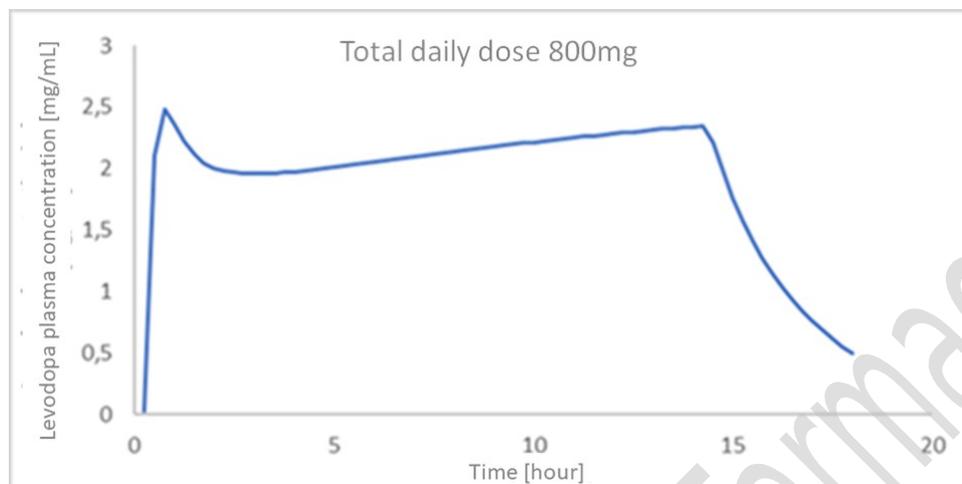


Figura 1: Esempio di profilo concentrazione plasmatica / tempo di levodopa per una dose giornaliera totale di 800 mg di levodopa con dose mattutina (176 mg) e dose di mantenimento continua (45 mg / h) nell'arco della giornata.

Distribuzione

Il volume di distribuzione sia per levodopa (0,36-1,6 l / kg) che per entacapone (0,27 l / kg) allo stato stazionario è relativamente piccolo, mentre non sono disponibili dati relativi a carbidopa.

La levodopa si lega alle proteine plasmatiche solo in misura minore (pari a circa il 10-30%) e la carbidopa si lega in misura pari circa al 36%, mentre l'entacapone si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (circa il 98%) - principalmente all'albumina sierica. Alle concentrazioni terapeutiche, entacapone non interferisce con altri farmaci fortemente legati alle proteine (quali warfarin, acido salicilico, fenilbutazone o diazepam), né viene significativamente compromesso da alcuno di questi farmaci alle concentrazioni terapeutiche o a concentrazioni superiori.

Biotrasformazione ed eliminazione

La levodopa viene ampiamente metabolizzata a vari metaboliti: le vie principali sono la decarbossilazione mediante dopa decarbossilasi (DDC) e la O-metilazione mediante catecol-O-metiltransferasi (COMT).

La carbidopa viene ridotta a due principali metaboliti che vengono eliminati nelle urine sotto forma di glucuronidi e composti non coniugati. La carbidopa immodificata rappresenta circa il 30% dell'escreto urinario totale.

L'entacapone viene metabolizzato quasi completamente prima della sua eliminazione in forma di metaboliti attraverso le urine (10-20%) e la bile e le feci (80-90%). La via metabolica principale è la glucuronidazione dell'entacapone e del suo metabolita attivo, l'isomero cis-, che rappresenta circa il 5% della quantità complessiva nel plasma.

La clearance totale per la levodopa è compresa in un range di 0,55 e 1,38 l/kg/h e per l'entacapone è nel range di 0,70 l/kg/h. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 0,6-1,3 ore per levodopa, 2-3 ore per carbidopa e 0,4-0,7 ore per entacapone, somministrati ciascuno separatamente. L'emivita media stimata di levodopa durante il trattamento con Lecigimon è di circa 2,0 ore.

I dati di studi condotti in vitro su preparazioni di microsomi epatici umani, indicano che entacapone inibisce il citocromo P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entacapone ha dimostrato una bassa o nessuna attività inibitoria per altri tipi di isoenzimi P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19).

Popolazioni speciali

Anziani

Se somministrata senza carbidopa ed entacapone, l'assorbimento della levodopa è più elevato e la sua eliminazione è più lenta negli anziani che in pazienti più giovani. Tuttavia, associando carbidopa con levodopa, l'assorbimento della levodopa è simile fra gli anziani e giovani, ma l'AUC è ancora 1,5 volte superiore negli anziani a causa della riduzione dell'attività della DDC e della clearance a causa dell'età. Non esistono differenze significative nell'AUC della carbidopa o di entacapone fra i soggetti più giovani (45-64 anni) e quelli più anziani (65-75 anni).

Genere di appartenenza

La biodisponibilità della levodopa è significativamente più alta nelle donne che negli uomini, anche in presenza di entacapone. Questa differenza è dovuta soprattutto al diverso peso corporeo, mentre non è risultata alcuna differenza fra i sessi per quanto riguarda la biodisponibilità di carbidopa o entacapone.

Compromissione epatica

Il metabolismo dell'entacapone risulta rallentato nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh di Classe A e B), che si traduce in una maggiore concentrazione di entacapone nel plasma nelle fasi sia di assorbimento che di eliminazione (vedere i paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). Non ci sono studi specifici sulla farmacocinetica di carbidopa e levodopa in pazienti con compromissione epatica, tuttavia si consiglia di somministrare Lecigimon con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Lecigimon non deve essere usato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

La farmacocinetica di entacapone non viene influenzata dalla compromissione renale. Non sono disponibili studi specifici farmacocinetici su levodopa e carbidopa in pazienti con compromissione renale. Pertanto si raccomanda cautela nell'effettuare la titolazione della dose nei pazienti con grave compromissione renale, inclusi quelli sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici su levodopa, carbidopa ed entacapone, studiati da soli o in associazione, non hanno rilevato alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità generale, genotossicità e carcinogenicità.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute di entacapone si è ritenuto che l'anemia fosse dovuta molto probabilmente alla capacità di entacapone di chelare il ferro. Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva di entacapone, nei conigli esposti a livelli compresi nell'intervallo terapeutico, si sono osservati diminuzione del peso fetale e un leggero ritardo dello sviluppo osseo.

Sia levodopa che associazioni di carbidopa e levodopa hanno provocato malformazioni viscerali e scheletriche nei conigli.

L'idrazina è un prodotto di degradazione della carbidopa. In studi su modelli animali, l'idrazina ha mostrato una rilevante tossicità sistemica, particolarmente a seguito di esposizione per inalazione. Questi studi hanno mostrato che l'idrazina è epatotossica, ha tossicità verso il SNC (sebbene non descritta dopo trattamento orale), ed è genotossica e cancerogena (vedere anche paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carmellosa sodica

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH).
Acqua

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

16 settimane

Cartuccia aperta: Utilizzare immediatamente. Quando il medicinale viene tolto dal frigorifero, deve essere utilizzato entro 24 ore. La pompa dosatrice con cartuccia installata può essere indossata vicino al corpo per un massimo di 16 ore. Durante il trattamento notturno, la pompa non deve essere indossata vicino al corpo, ma può, ad esempio, essere tenuta sul comodino. Scartare la quantità residua non utilizzata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per quanto riguarda le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, fare riferimento al paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

47 ml di gel in cartuccia di polipropilene. L'estremità larga è sigillata con un tappo a stantuffo in gomma poliisoprenica e l'apertura è sigillata con un tappo di chiusura in polipropilene o ABS (acrilonitrile butadiene stirene)

Astuccio contenente 7 cartucce.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le cartucce sono solo monouso. Non riutilizzare una cartuccia aperta.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 049491018 - "20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml GEL INTESTINALE" 7 CARTUCCE MONOUSO
IN PP DA 47 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO