

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lecigon® 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml
Gel zur intestinalen Anwendung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Gel zur intestinalen Anwendung enthält 20 mg Levodopa, 5 mg Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 4,6 mg wasserfreiem Carbidopa) und 20 mg Entacapone. 47 ml Gel zur intestinalen Anwendung (1 Patrone) enthält 940 mg Levodopa, 235 mg Carbidopa-Monohydrat und 940 mg Entacapone.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Gel zur intestinalen Anwendung enthält 3,5 mg Natrium (1 Patrone enthält 166 mg Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gel zur intestinalen Anwendung, pH-Wert: 4,5–5,5.

Gelbes oder gelblich-rotes opakes viskoses Gel.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare orale Kombinationen von Parkinson-Arzneimitteln nicht zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen geführt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur intestinalen Anwendung (siehe Abschnitt 6.6).

Die Dosis sollte so titriert werden, dass ein optimales klinisches Ansprechen bei dem einzelnen Patienten erreicht wird. Das bedeutet, Maximierung der funktionalen ON-Phase während des Tages durch Minimierung der Anzahl und Dauer der OFF-Episoden (Bradykinesie) und Minimierung der ON-Phase mit behindernder Dyskinesie.

Die gesamte Tagesdosis von Lecigon® besteht aus drei individuell eingestellten Dosen: Der morgendlichen Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und den zusätzlichen Bolusdosen. Die Behandlung ist in der Regel auf die Wachzeit des Patienten beschränkt. Wenn es medizinisch gerechtfertigt ist, kann Lecigon® bis zu 24 Stunden/Tag verabreicht werden. Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 100 ml (dies entspricht 2000 mg Levodopa, 500 mg Carbidopa-Monohydrat und 2000 mg Entacapone – siehe auch Abschnitt 4.4).

Während der Erhaltungsdosis hat das Plasmakonzentrations-/Zeitprofil von Levodopa ein etwas anderes Erscheinungsbild mit einer im Laufe des Tages allmählich ansteigenden Levodopa-Konzentration im Plasma, als zuvor beim Gel zur intestinalen Anwendung mit Levodopa/Carbidopa allein beobachtet wurde. Ein Beispiel für ein

Plasmakonzentrations-/Zeitprofil bei Anwendung von Lecigon® finden Sie in Abschnitt 5.2. Wenn ein entsprechender individueller Bedarf besteht, kann die Pumpe so vorprogrammiert werden, dass sie bis zu drei Erhaltungsdosen im Laufe eines Tages/24-Stunden-Zeitraums abgibt. Im Falle von Dyskinesien in der zweiten Tageshälfte können Dosisreduzierungen von 10–20 % in der Tagesmitte relevant sein. Alle Erhaltungsdosen sollten titriert werden, bis die gewünschte klinische Wirkung erreicht ist.

Die Funktion der multiplen Erhaltungsdosis kann auch nützlich sein, z. B. bei Patienten mit anhaltenden Dyskinesien oder Steifheit mit wiederkehrendem Bedarf an zusätzlichen Dosen in der letzten Tageshälfte oder bei Patienten mit 24-Stunden-Behandlung, die eine Reduzierung der Erhaltungsdosis während der Nacht benötigen.

Morgendosis

Die morgendliche Dosis wird mittels der Pumpe verabreicht, um schnell die therapeutische Dosishöhe zu erreichen (innerhalb von 30 Minuten). Die Dosis wird in Schritten von 0,1 ml (2 mg) eingestellt. Die gesamte Morgendosis beträgt normalerweise 5–10 ml, entsprechend 100–200 mg Levodopa. Die gesamte Morgendosis sollte 15 ml (300 mg Levodopa) nicht überschreiten.

Kontinuierliche Erhaltungsdosis

Die kontinuierliche Erhaltungsdosis wird von der Pumpe verabreicht, um das therapeutische Dosisniveau aufrechtzuerhalten. Die Erhaltungsdosis wird in Schritten von 2 mg/Stunde (0,1 ml/Stunde) eingestellt. Die Erhaltungsdosis beträgt normalerweise 0,7–5,0 ml/Stunde (15–100 mg Levodopa/Stunde). Die maximal empfohlene Tagesdosis beträgt 100 ml (2000 mg Levodopa).

Zusätzliche Bolusdosen

Zusätzliche Dosen werden nach Bedarf verabreicht, wenn der Patient im Laufe des Tages hypokinetisch wird. Die Extradosis beträgt normalerweise weniger als 3 ml, wird aber individuell angepasst. Wenn es notwendig ist, häufiger als 5-mal täglich eine zusätzliche Bolusdosis zu verabreichen, dann sollte die kontinuierliche Erhaltungsdosis erhöht werden.

Titration bei der Umstellung von Levodopa/Carbidopa auf Lecigon®

Lecigon® enthält Entacapone, das die Wirkung von Levodopa verstärkt. Es kann daher notwendig sein, die Tagesdosis von Lecigon® um durchschnittlich 20–35 % im Vergleich zur vorherigen Dosis Levodopa und Carbidopa ohne Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT) zu reduzieren. Da die Wirkung von Entacapone auf Levodopa dosisabhängig ist, wird bei hochdosierten Patienten eine größere Dosisreduktion erwartet.

Die Anfangsdosis wird entsprechend der vorhergehenden täglichen Gabe von Levodopa berechnet. Die Höhe der Morgendosis sollte der vorherigen Levodopa-Morgendosis entsprechen, um so schnell wie möglich eine therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen, zuzüglich des zum Füllen der Sonde erforderlichen Volumens. Die kontinuierliche Erhaltungsdosis sollte auf

der täglichen Levodopa-Gabe des Patienten (ohne Morgendosis) basieren und anfänglich auf 65 % der vorherigen täglichen Levodopa-Gabe reduziert werden. Die Dosen werden dann schrittweise auf der Grundlage der klinischen Symptome titriert, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist.

Beispiel für die Einstellung der Anfangsdosis vor der Titration:

Vorherige tägliche Gesamtdosis von Levodopa: 1360 mg
Vorherige Morgendosis von Levodopa: 100 mg
Vorherige tägliche Gabe von Levodopa (ohne Morgendosis): 1260 mg/Tag

Morgendosis: 100 mg
Entspricht einem Volumen von: 100 mg/20 mg/ml = 5 ml
Gesamte Morgendosis: 5 ml + 3 ml (Volumen zum Füllen der Sonde) = 8 ml

Kontinuierliche Erhaltungsdosis: 1260 mg/Tag
Kontinuierliche Erhaltungsdosis auf 65 % reduziert: 1260 mg/Tag × 0,65 = 819 mg/Tag
Gabe pro Stunde (berechnet auf der Grundlage von 16 Stunden Verabreichung pro Tag): 819 mg/16 Stunden = 51 mg/Stunde
Entspricht einer stündlichen Flussrate von 51 mg/Stunde/20 mg/ml = 2,5–2,6 ml/Stunde

Titration bei der Umstellung von Levodopa/Benserazid auf Lecigon®

Entacapone erhöht die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Standardarzneimitteln von Levodopa/Benserazid etwas stärker (5–10 %) als aus Standardpräparaten von Levodopa/Carbidopa. Die Umstellung von Levodopa/Benserazid auf Lecigon® ist nicht untersucht worden.

Titration bei der Umstellung von Levodopa/Carbidopa/Entacapone auf Lecigon®

Die Anfangsdosis wird entsprechend der vorhergehenden täglichen Gabe von Levodopa berechnet. Die anfängliche Höhe der Morgendosis sollte der vorherigen Levodopa-Morgendosis entsprechen, zuzüglich des zum Füllen der Sonde erforderlichen Volumens. Die kontinuierliche Erhaltungsdosis wird 1 : 1 umgewandelt und sollte auf der täglichen Levodopa-Gabe des Patienten (ohne Morgendosis) basieren. Die Dosen werden dann schrittweise auf der Grundlage der klinischen Symptome titriert, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist.

Die Umstellung von einer Kombinationstherapie mit Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer bzw. DDCI)/Tolcapone auf Lecigon® ist nicht untersucht worden.

Umstellung von einer gleichzeitigen Behandlung mit Levodopa/Carbidopa und Dopaminagonisten auf Lecigon®

Bei der Umstellung von einer Behandlung mit Dopaminagonisten zur Lecigon®-Monotherapie sollte das Risiko von Entzugssymptomen, die bei Dopaminagonisten auftreten können, berücksichtigt und ein abrupter Abbruch der Behandlung mit Dopaminagonisten vermieden werden.

Überwachung der Behandlung

Nach der anfänglichen Titration werden die Morgendosis und die Erhaltungsdosis im Verlauf einiger Wochen fein abgestimmt.

Lecigon® wird zunächst als Monotherapie verabreicht. Bei Bedarf können auch andere Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit gleichzeitig eingenommen werden (zur Begleitbehandlung der Parkinson-Krankheit siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5). Wenn die Behandlung mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit abgesetzt oder geändert wird, muss die Dosis von Lecigon® möglicherweise angepasst werden.

Eine plötzliche Verschlechterung des Ansprechens auf die Behandlung mit wiederkehrenden motorischen Fluktuationen sollte zu dem Verdacht führen, dass sich die Duodenal-/Jejunalsonde in den Magen verschoben hat. Die Lage der Sonde sollte durch eine Röntgenaufnahmen überprüft werden. Liegt die Sonde nicht korrekt, muss das Ende der Sonde wieder in den Duodenum/oberen Jejunum positioniert werden.

Behandlung bei Demenz

Bei vermuteter oder diagnostizierter Demenz mit verminderter Verwirrtheitsschwelle (Desorientiertheit) sollte die Pumpe nur von medizinischem Fachpersonal oder einer Pflegeperson/einem pflegenden Angehörigen gehandhabt werden.

Missbrauch des Arzneimittels

Bei Verdacht auf Missbrauch des Arzneimittels gibt es eine Sperrfunktion in der mit Lecigon® verwendeten Pumpe (CRONO LECIG). Diese Funktion verhindert, dass der Patient die Pumpeneinstellungen ändern kann.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet fortgeschrittene Parkinson-Krankheit mit starken motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie/Dyskinesie keinen relevanten Nutzen von Lecigon® bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es gibt beträchtliche Erfahrung mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa/Entacapon bei älteren Patienten. Die Dosierung für alle Patienten, einschließlich älterer Patienten, wird durch Titration individuell angepasst.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Dosierung von Lecigon® wird individuell durch Titration eingestellt, um die optimale Wirkung zu erzielen (was einer individuell optimierten Plasma-Exposition gegenüber Levodopa, Carbidopa und Entacapon entspricht). Daher werden alle Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Exposition gegenüber Levodopa, Carbidopa und Entacapon bei der Dosistitration berücksichtigt. Es gibt keine pharmakokinetischen Studien zu Carbidopa und Levodopa bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Elimination von Entacapon reduziert. Die Dosistitration sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung daher mit Vorsicht erfolgen. Die Dosis muss möglicherweise reduziert werden (siehe Ab-

schnitt 5.2). Lecigon® darf bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht angewendet werden; siehe Abschnitt 4.3.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosierung von Lecigon® wird individuell durch Titration eingestellt, um die optimale Wirkung zu erzielen (was einer individuell optimierten Plasma-Exposition gegenüber Levodopa, Carbidopa und Entacapon entspricht). Daher werden alle Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Exposition gegenüber Levodopa, Carbidopa und Entacapon bei der Dosistitration berücksichtigt. Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Die Dosistitration sollte bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion aber mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Unterbrechung der Behandlung

Die Behandlung mit Lecigon® kann jederzeit unterbrochen werden, indem man die Sonde entfernt und die Wunde heilen lässt.

Die Patienten sollten im Falle einer plötzlich erforderlichen Reduzierung der Dosis oder wenn es notwendig wird, die Behandlung mit Lecigon® abzusetzen, sorgfältig beobachtet werden; dies ist insbesondere bei Patienten erforderlich, die mit Antipsychotika behandelt werden; siehe Abschnitt 4.4. Wenn die Behandlung abgebrochen wird, sollte der Patient eine alternative Behandlung erhalten.

Art der Anwendung

Lecigon® ist ein Gel zur kontinuierlichen intestinalen Anwendung (Abgabe in das Duodenum oder das obere Jejunum). Nur die Pumpe CRONO LECIG (CE 0476) darf für die Verabreichung von Lecigon® verwendet werden.

Eine Anleitung mit Hinweisen für die Handhabung der tragbaren Pumpe liegt der Pumpe bei.

Eine temporäre Nasoduodenalsonde/Nasojejunalsonde kann verwendet werden, um zu bestimmen, ob der Patient auf diese Art der Behandlung positiv reagiert, bevor eine permanente perkutane endoskopische Gastrostomie mit jejunaler Sonde (PEG-J) gelegt wird. In Fällen, in denen der Arzt diese Beurteilung nicht für erforderlich hält, kann auf die nasojejunale Testphase verzichtet und die Behandlung direkt mit der Legung der PEG-J begonnen werden.

Bei Langzeitanwendung sollte das Gel mit einer tragbaren Pumpe über eine Dauersonde mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie direkt in das Duodenum oder obere Jejunum verabreicht werden. Die Gastrostomie wird mit einer äußeren Transabdominalsonde und einer inneren Intestinalsonde gelegt. Alternativ kann eine radiologische Gastrojejunostomie in Erwägung gezogen werden, wenn die perkutane endoskopische Gastrostomie aus irgendeinem Grund nicht angebracht ist. Der chirurgische Eingriff und die Dosisanpassung sollten in Absprache mit einem Neurologen erfolgen.

Austausch der Patrone

Um eine neue Patrone zu verwenden, sollte sie an der tragbaren Pumpe angebracht und das System zur Verabreichung entsprechend den gegebenen Anweisungen an die Sonde angeschlossen werden.

Die Patrone ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und sollte nicht länger als 24 Stunden verwendet werden.

Die Dosierpumpe mit installierter Patrone kann bis zu 16 Stunden lang nahe am Körper getragen werden. Während der Behandlung über Nacht sollte die Pumpe nicht direkt am Körper getragen werden, sondern kann z. B. auf dem Nachttisch gelagert werden.

Einmal geöffnet, kann eine Patrone bis zum nächsten Tag, d.h. bis zu 24 Stunden nach dem ersten Öffnen, verwendet werden. Die Patrone wird nach 24 Stunden Anwendung oder wenn das Arzneimittel aufgebraucht ist von der Pumpe entfernt, je nachdem, was zuerst eintritt.

Das Gel kann bis zum Ende der Haltbarkeitsdauer leicht gelb/rötlich werden. Dies hat keinen Einfluss auf die Konzentration des Arzneimittels oder die Wirkung der Behandlung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Engwinkelglaukom
- Schwerwiegende Herzinsuffizienz
- Schwerwiegende Herzrhythmusstörungen
- Akuter Schlaganfall
- Schwerwiegende Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Nichtselektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Lecigon® angewendet werden. Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Lecigon® abgesetzt worden sein. Lecigon® kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilinhydrochlorid) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Erkrankungen, bei denen Sympathomimetika (Adrenergika) kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) und Cushing-Syndrom
- Früheres malignes neuroleptisches Syndrom (NMS) und/oder nicht-traumatische Rhabdomyolyse
- Verdächtige, nicht diagnostizierte Hautveränderungen oder Melanom in der Anamnese (Levodopa könnte ein malignes Melanom aktivieren).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lecigon® wird für die Behandlung von arzneimittelinduzierten extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Lecigon® sollte bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, schweren Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, Bronchialasthma, einer Nieren-, Leber- oder endokrinen Erkrankung sowie bei Patienten mit peptischen Ulzera

oder Krampfanfällen in der Anamnese mit Vorsicht erfolgen.

Bei Patienten mit bekanntem Myokardinfarkt in der Anamnese und residualer Vorhof-, AV-Knoten- oder Kammerarrhythmie sollte die Herzfunktion während des Zeitraums der anfänglichen Dosisanpassungen besonders engmaschig überwacht werden.

Alle mit Lecigon® behandelten Patienten sollten sorgfältig im Hinblick auf die Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depressionen mit Suizidneigung sowie andere schwerwiegende Verhaltensauffälligkeiten beobachtet werden. Patienten mit Psychosen, auch in der Vorgeschichte, sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopamin-Rezeptor-blockierenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten, sollte mit Vorsicht erfolgen und der Patient sollte engmaschig auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung bzw. eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome hin überwacht werden, siehe Abschnitt 4.5.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Lecigon® behandelt werden, vorausgesetzt, dass der Augeninnendruck gut kontrolliert und der Patient sorgfältig auf Veränderungen des Augeninnendrucks hin überwacht wird.

Lecigon® kann eine orthostatische Hypotonie hervorrufen. Deshalb sollte Lecigon® bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, mit Vorsicht angewendet werden, siehe Abschnitt 4.5.

Die Wirkstoffe in Lecigon® wurden bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und Episoden von plötzlichem Einschlafen (Schlafattacken) in Verbindung gebracht. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Ein Symptomenkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom (NMS) ähnelt, einschließlich Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen (z. B. körperliche Unruhe (Agitiertheit), Verwirrtheit, Koma) und erhöhter Kreatinphosphokinase im Serum, wurde bei Patienten berichtet, bei denen Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit abrupt abgesetzt wurden. In seltenen Fällen wurden bei Parkinson-Patienten eine sekundäre Rhabdomyolyse als Folge eines malignen neuroleptischen Syndroms oder schwere Dyskinesien beobachtet. Seit der Markteinführung von Entacapon wurden vereinzelt Fälle von NMS berichtet, insbesondere nach abrupter Dosisreduzierung oder dem Absetzen der Behandlung mit Entacapon und anderen dopaminergen Begleitmedikationen. Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, wenn die Dosis von Lecigon® reduziert oder die Behandlung abrupt abgesetzt wird, insbesondere bei Patienten, die auch Antipsychotika/Neuroleptika erhalten.

Die Patienten sollten regelmäßig auf das Auftreten von Impulskontrollstörungen hin überwacht werden. Patienten und ihre Betreuungspersonen oder Angehörigen soll-

ten darüber informiert werden, dass als Impulskontrollstörungen Verhaltensweisen wie Spielsucht/pathologisches Spielen, erhöhte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufverhalten sowie Essattacken (Binge Eating) oder zwanghaftes Essen bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder dopaminergen Arzneimitteln, die Levodopa enthalten, einschließlich Lecigon®, behandelt werden. Eine Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten ein höheres Risiko zur Entwicklung eines Melanoms aufweisen als die Allgemeinbevölkerung. Es ist unklar, ob das beobachtete erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krankheit oder auf andere Faktoren, wie z. B. Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit, zurückzuführen ist. Patienten und Pflegepersonen wird daher empfohlen, bei der Anwendung von Lecigon® die Haut regelmäßig auf Anzeichen eines Melanoms zu untersuchen. Im Idealfall sollten regelmäßige Hautuntersuchungen von entsprechend qualifizierten Personen (z. B. Dermatologen) durchgeführt werden.

Wenn eine Vollnarkose erforderlich ist, kann die Behandlung mit Lecigon® so lange fortgesetzt werden, wie der Patient Flüssigkeiten und Arzneimittel über den Mund einnehmen darf. Wenn die Behandlung vorübergehend abgesetzt werden muss, kann Lecigon®, sobald die orale Einnahme von Flüssigkeit wieder erlaubt ist, in der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, die vorher angewendet wurde.

Es kann erforderlich sein, die Lecigon®-Dosis nach unten anzupassen, um eine Levodopa-induzierte Dyskinesie zu vermeiden.

Während einer längeren Behandlung mit Lecigon® wird eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion sowie der hämatopoetischen und kardiovaskulären Funktionen empfohlen.

Lecigon® enthält Hydrazin, ein Abbauprodukt von Carbidopa, das genotoxisch und möglicherweise karzinogen sein kann. Die durchschnittliche empfohlene Tagesdosis von Lecigon® beträgt 46 ml (dies entspricht 1,6 mg Hydrazin/Tag) und die maximale empfohlene Tagesdosis von Lecigon® beträgt 100 ml (dies entspricht maximal 3,5 mg Hydrazin/Tag). Die klinische Bedeutung dieser Hydrazinaufnahme ist nicht bekannt.

Ein früherer chirurgischer Eingriff im oberen Teil des Abdomens kann zu Schwierigkeiten bei der Durchführung einer Gastrostomie oder Jejunostomie führen.

Zu den in klinischen Studien und nach dem Inverkehrbringen berichteten Komplikationen für Levodopa/Carbidopa gehören Abszess, Bezoar, Ileus, Erosion/Ulkus an der Implantatstelle, Darmblutung, intestinale Ischämie, Darmobstruktion, Darmperforation, Darminvagination, Pankreatitis, Peritonitis, Pneumonie (einschließlich Aspirationspneumonie), Pneumoperitoneum, postoperative Wundinfektion und Sepsis. Bezoare sind Konkrementen aus unverdaulichen Nahrungsbestandteilen (z. B. nichtverdauliche

Fasern von Gemüse oder Früchten) im Magen-Darm-Trakt. Ein Bezoar um die Spitze der Jejunalsonde kann Ausgangspunkt für eine Darmobstruktion oder für die Bildung einer Darminvagination sein. Die meisten Bezoare befinden sich im Magen, können aber auch an anderen Stellen im Magen-Darm-Trakt auftreten. Bauchschmerzen (Abdominalschmerz) können ein Symptom der oben aufgeführten Komplikationen sein. Einige Ereignisse können einen schwerwiegenden Verlauf nehmen, wie z. B. einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen, und/oder zum Tode führen. Die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt zu benachrichtigen, falls bei ihnen ein mit den oben genannten Ereignissen verbundenes Symptom auftritt.

Eine eingeschränkte Fähigkeit, das System zu bedienen (Pumpe, Sondenanschlüsse) kann zu Komplikationen führen. In solchen Fällen sollte eine Pflegeperson (z. B. medizinische Fachkraft, Pfleger/in oder ein Angehöriger) dem Patienten bei der Bedienung helfen.

Eine plötzliche oder allmähliche Verschlimmerung der Bradykinesie kann auf eine Verstopfung des Sondensystems hinweisen, aus welchem Grund auch immer, und muss untersucht werden.

Mit den in Lecigon® enthaltenen Wirkstoffen wurde eine Gewichtsabnahme in Verbindung gebracht, und die Pflegepersonen sollten daher wissen, dass es zu einer Gewichtsabnahme kommen kann. Eine Überwachung des Körpergewichts wird empfohlen, um einen übermäßigen Gewichtsverlust zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Diarrhö. Bei Patienten mit Diarrhö wird eine Nachkontrolle des Gewichts empfohlen, um einen möglichen übermäßigen Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine längere oder anhaltende Diarrhö, die während der Anwendung von Entacapon auftritt, kann ein Anzeichen einer Kolitis sein. Im Falle einer über einen längeren Zeitraum oder anhaltend auftretenden Diarrhö sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung und Untersuchung in Erwägung gezogen werden.

Wo dies als notwendig erachtet wird, sollte der Ersatz von Lecigon® entweder durch Levodopa und einen DDC-Hemmer ohne Entacapon oder eine andere dopaminerge Behandlung langsam erfolgen. Eine Erhöhung der Levodopa-Dosis kann erforderlich sein.

Bei Patienten, bei denen innerhalb relativ kurzer Zeit eine fortschreitende Anorexie, Asthenie und Gewichtsabnahme auftritt, sollte eine umfassende allgemeinmedizinische Untersuchung einschließlich einer Kontrolle der Leberfunktion erfolgen.

Levodopa/Carbidopa können zu einem falsch-positiven Ketonnachweis bei Teststreifen-Untersuchungen des Urins führen. Durch Kochen der Urinprobe wird diese Reaktion nicht verändert. Bei Einsatz von Glukose-Oxidase-Methoden besteht die Möglichkeit falsch-negativer Ergebnisse hinsichtlich Glukosurie.

Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, deren Auf-

treten bei einigen mit Levodopa/Carbidopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Vor Beginn der Behandlung müssen Patienten und Pflegepersonen vor dem potenziellen Risiko des Auftretens eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf Missbrauch des Arzneimittels gibt es eine Sperrfunktion in der mit Lecigon® verwendeten Pumpe (CRONO LECIG).

Polyneuropathie wurde bei Patienten berichtet, die mit Levodopa/Carbidopa Gel zur intestinalen Anwendung behandelt wurden. Vor Therapiebeginn mit Lecigon® sollten Patienten bezüglich ihrer Vorgeschichte oder Anzeichen einer vorliegenden Neuropathie sowie bekannter Risikofaktoren untersucht werden. Führen Sie diese Untersuchung auch nach Start der Therapie in regelmäßigen Abständen durch.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml Gel zur intestinalen Anwendung. Jede Patrone enthält 166 mg Natrium, entsprechend 8,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Lecigon® durchgeführt. Die folgenden Wechselwirkungen sind von der Kombination von Levodopa/Carbidopa und Entacapon/Levodopa/Carbidopa bekannt.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Lecigon® mit den folgenden Arzneimitteln geboten:

Antihypertensiva

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie trat auf, wenn Kombinationen von Levodopa und einem Decarboxylase-Hemmer der Behandlung von Patienten hinzugefügt werden, die bereits bestimmte Antihypertensiva erhielten. Eine Dosisanpassung des Antihypertensivums kann erforderlich werden.

Antidepressiva

Nichtselektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Lecigon® angewendet werden. Die Behandlung mit diesen Hemmern muss mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Lecigon® abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurden unerwünschte Reaktionen, einschließlich Hypertonie und Dyskinesie, berichtet, die bei der gleichzeitigen Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Carbidopa/Levodopa-Arzneimitteln auftraten.

Eine beträchtliche Anzahl von Parkinson-Patienten wurde mit der Kombination von Levodopa, Carbidopa, Entacapon zusammen mit trizyklischen Antidepressiva behandelt, und es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Dennoch ist Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig mit Lecigon® Antidepressiva eingenommen werden.

Anticholinergika

Anticholinergika können eine synergistische Wirkung mit Levodopa haben und den Tremor verringern. Eine kombinierte Anwendung kann jedoch abnorme unwillkürliche Bewegungen verstärken. Anticholinergika können die Wirkung von Levodopa verringern, indem sie die Resorption des Wirkstoffs verzögern. Möglicherweise ist eine Anpassung der Lecigon®-Dosis erforderlich.

Andere Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit

Lecigon® kann zusammen mit der empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers, der selektiv für MAO Typ B ist (z. B. Selegilinhydrochlorid) angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Levodopa/Carbidopa wurde mit schwerer orthostatischer Hypotonie (Orthostasesyndrom) in Verbindung gebracht. Daher kann bei zusätzlicher Gabe eines selektiven MAO-B-Hemmers eine Reduzierung der Lecigon®-Dosis erforderlich sein.

Amantadin und Dopamin-Agonisten wie Piribedil haben eine synergistische Wirkung mit Levodopa und können die mit Levodopa verbundenen unerwünschten Ereignisse verstärken. Möglicherweise ist eine Anpassung der Lecigon®-Dosis erforderlich.

Andere Arzneimittel

Dopaminrezeptor-Antagonisten (einige Antipsychotika, z. B. Phenothiazine, Butyrophenone und Risperidon sowie Antiemetika, z. B. Metoclopramid), Benzodiazepine, Isoniazid, Phenytoin und Papaverin können die therapeutische Wirkung von Levodopa verringern. Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Lecigon® einnehmen, sollten engmaschig in Bezug auf einen Verlust des therapeutischen Ansprechens hin überwacht werden.

Sympathomimetika können die kardiovaskulären unerwünschten Wirkungen verstärken, die mit Levodopa im Zusammenhang stehen.

Levodopa bildet mit Eisen im Magen-Darm-Trakt ein Chelat, was zur verringerten Resorption von Levodopa führt. Daher müssen Lecigon® und Eisenpräparate im Abstand von mindestens 2–3 Stunden eingenommen werden. Das Eisenpräparat kann beispielsweise vor dem Schlafengehen eingenommen werden, wenn der Patient die Pumpe während der Nacht nicht benutzt.

Aufgrund der *in-vitro*-Affinität von Entacapon zu P450 2C9 (siehe Abschnitt 5.2) kann es möglicherweise zu Wechselwirkungen zwischen Lecigon® und Arzneimitteln kommen, deren Verstoffwechslung von diesem Isoenzym abhängig ist, wie z. B. S-Warfarin. In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden veränderte Entacapon jedoch die Plasmaspiegel von S-Warfarin nicht, während die Fläche unter der Kurve (AUC) für R-Warfarin im Durchschnitt um 18 % zunahm (90 % Konfidenzintervall: 11–26 %). Die INR-Werte erhöhten sich im Durchschnitt um 13 % (90 % Konfidenzintervall: 6–19 %). Daher wird bei mit Warfarin behandelten Patienten zu Beginn der Behandlung mit Lecigon® eine Überwachung der INR-Werte empfohlen.

Die Auswirkung der Anwendung von Antazida und Lecigon® auf die Bioverfügbarkeit von Levodopa ist nicht untersucht worden.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die Resorption von Levodopa kann, da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, bei einigen Patienten mit eiweißreicher Ernährung eingeschränkt sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa/Entacapon bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität der einzelnen Wirkstoffe gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko beim Menschen ist nicht bekannt. Die Anwendung von Lecigon® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die möglichen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Levodopa und mögliche Levodopa-Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Es wurde nachgewiesen, dass die Milchbildung während einer Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird.

Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa und Entacapon und/oder ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben die Ausscheidung von Carbidopa und Entacapon in der Muttermilch gezeigt, aber es ist nicht bekannt, ob sie beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, welche Auswirkungen Levodopa/Carbidopa/Entacapon und/oder deren Metabolite auf Neugeborene/Kleinkinder haben. Das Stillen sollte deshalb während der Behandlung mit Lecigon® unterbrochen werden.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden bei alleiniger Verabreichung von Entacapon, Levodopa oder Carbidopa keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien bei Tieren mit der Kombination aus Entacapon, Levodopa und Carbidopa wurden nicht durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lecigon® kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon kann Schwindelgefühl und orthostatische Symptome (Orthostasesyndrom) hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Patienten, die mit Lecigon® behandelt werden und bei denen Somnolenz und/oder plötzliche Schlafattacken auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, davon abzusehen, Fahrzeuge zu führen oder andere Tätigkeiten auszuüben, bei denen sie sich selbst oder andere aufgrund verminderter

Aufmerksamkeit dem Risiko schwerwiegender oder tödlicher Verletzungen aussetzen (z. B. das Bedienen von Maschinen), bis solche wiederkehrenden Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das erwartete Sicherheitsprofil für Lecigon® basiert auf den verfügbaren Daten aus klinischen Studien und den Erfahrungen nach der Markteinführung von Levodopa/Carbidopa-Gel zur intestinalen Anwendung und oralem Levodopa/Carbidopa/Entacapon.

Zu den arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen, die bei Levodopa/Carbidopa-Gel zur intestinalen Anwendung häufig auftreten und daher bei Lecigon® auftreten können, gehören Übelkeit und Dyskinesie. Zu den Nebenwirkungen, die mit dem Sondensystem oder dem Eingriff zusammenhängen und die bei Levodopa/Carbidopa-Gel zur intestinalen Anwendung häufig auftreten und daher auch bei Lecigon® auftreten können, gehören Bauchschmerzen (Abdominalschmerz), Komplikationen beim Einführen der Sonde, überschießendes Granulationsgewebe, Erythem an der Inzisionsstelle, postoperative Wundinfektion, Absonderung nach einem Eingriff, durch den Eingriff bedingte Schmerzen und Reaktion an der Inzisionsstelle. Die meisten dieser Nebenwirkungen wurden bald nach Studienbeginn im Anschluss an das perkutane endoskopische Gastrostomieverfahren berichtet und traten während der ersten 28 Tage auf.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit oralen Darreichungsformen von Levodopa/Carbidopa/Entacapon sind Dyskinesien (die etwa 19 % der Patienten betreffen), gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Diarrhö (die etwa 15 % bzw. 12 % der Patienten betreffen), Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes (die etwa 12 % der Patienten betreffen) und harmlose bräunliche Verfärbungen des Urins (Chromaturie) (die etwa 10 % der Patienten betreffen). Bei klinischen Studien mit der oralen Darreichungsform von Levodopa/Carbidopa/Entacapon oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/einem DDC-Hemmer sind schwerwiegende Nebenwirkungen wie Gastrointestinalblutung (gelegentlich) und Angioödem (selten) aufgetreten.

Schwere Hepatitis mit hauptsächlich cholestatischen Erscheinungen, Rhabdomyolyse und malignes neuroleptisches Syndrom können bei der oralen Darreichungsform von Levodopa/Carbidopa/Entacapon auftreten, obwohl kein Fall aus klinischen Studien bekannt ist.

Es wurde eine pharmakokinetische Studie mit Lecigon® durchgeführt, die 11 Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit einschloss. Als Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Lecigon® standen, wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindelgefühl betrachtet. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in dieser 2-tägigen Studie nicht berichtet. Bei der Verabreichung von Lecigon® wurden keine Nebenwirkungen festgestellt, die mit der Pumpe in Verbindung gebracht wurden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel, dem Gerät und dem Verfahren, die in klinischen Studien und bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa-Gel zur intestinalen Anwendung und der oralen Darreichungsform von Levodopa/Carbidopa/Entacapon nach der Markteinführung beobachtet wurden, sind in Tabelle 1 auf Seite 6 nach Systemorganklasse und Häufigkeit zusammengefasst.

Für die orale Darreichungsform von Levodopa/Carbidopa/Entacapon wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen aus doppelblinden klinischen Studien und Daten zusammengestellt, die während der Anwendung von Entacapon nach der Markteinführung der Kombinationstherapie mit Levodopa/DDC-Hemmer) erfasst wurden.

Lageveränderung der intestinalen Sonde zurück in den Magen oder ein Verschluss der Sonde führen zum Wiederauftreten der motorischen Fluktuationen.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bei oralem Levodopa/Carbidopa beobachtet und als selten eingestuft ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): hämolytische Anämie, Trismus, Horner-Syndrom, Mydriasis, Blickkrampf (okulogyrische Krise) und Henoch-Schönlein-Purpura. Die folgende zusätzliche Nebenwirkung wurde als sehr selten berichtet ($< 1/10.000$): Agranulozytose.

Laborwerte:

Folgende Anomalien der Laborwerte wurden bei der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa berichtet: erhöhte Werte von Harnstoff-Stickstoff, alkalische Phosphatasen, S-AST, S-ALT, LDH, Bilirubin, Blutzucker, Kreatinin, Harnsäure, positiver Coomb-Test sowie verminderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Auch über Leukozyten, Bakterien und Blut im Urin wurde berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Einleitung der Behandlung mit Entacapon bei Patienten, die bereits eine Behandlung mit Levodopa/DDC-Hemmer erhalten, kann zu einer anfänglichen Erhöhung der dopaminergen Aktivität führen (z. B. Dyskinesie, Übelkeit und Erbrechen). Das Herabsetzen der Levodopa-Dosis verringert den Schweregrad und die Häufigkeit dieser dopaminergen Reaktionen.

Störung der Impulskontrolle

Spielsucht/pathologisches Spielen, erhöhte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen Levodopa-haltigen dopaminergen Arzneimitteln, einschließlich Lecigon®, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Somnolenz und plötzliche Schlafattacken

Entacapon in Kombination mit Levodopa wurde mit Somnolenz und Episoden plötzlicher Schlafattacken bei Patienten mit Parkinson-Krankheit in Zusammenhang gebracht. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die wichtigsten klinischen Symptome einer Überdosierung mit Levodopa/Carbidopa sind Dystonie und Dyskinesie. Ein Blepharospasmus kann ein Frühzeichen einer Überdosierung sein. Pyridoxin ist zur Umkehrung der Wirkung von Lecigon® nicht wirksam. Eine EKG-Überwachung sollte durchgeführt und der Patient sorgfältig auf ein mögliches Auftreten von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) hin überwacht werden. Falls erforderlich, sollte eine geeignete Behandlung mit Antiarrhythmika eingeleitet werden. Die Möglichkeit, dass der Patient neben Lecigon® noch andere Arzneimittel eingenommen hat, sollte in Erwägung gezogen werden. Über den Nutzen einer Dialyse bei der Behandlung einer Überdosierung ist nichts bekannt.

Es wurden Einzelfälle von Überdosierungen berichtet. Die höchsten in diesem Zusammenhang genannten Tagesdosen betragen wenigstens 10 000 mg Levodopa und 40 000 mg Entacapon. Zu den akuten Symptomen und Anzeichen in diesen Fällen gehörten körperliche Unruhe (Agitiertheit), Verwirrtheit, Koma, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Cheyne-Stokes-Atmung, Verfärbungen der Haut, Zunge und Bindehaut sowie Urinverfärbung.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopa und Dopa-Derivate, ATC-Code: N04BA03

Wirkmechanismus

Lecigon® ist eine Kombination aus Levodopa, Carbidopa-Monohydrat und Entacapon (Verhältnis 4 : 1 : 4) in einem Gel zur kontinuierlichen intestinalen Infusion bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit mit starken motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie/Dyskinesie.

Nach derzeitigem Kenntnisstand hängen die Symptome der Parkinson-Krankheit mit einem Dopaminmangel im Corpus striatum zusammen. Dopamin passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Levodopa, die metabolische Vorstufe von Dopamin, passiert die Blut-Hirn-Schranke und mildert die Krankheitssymptome. Da Levodopa in großem Umfang in den peripheren Geweben metabolisiert wird, erreicht nur ein kleiner Teil der verabreichten Dosis das zentrale Nervensystem, wenn Levodopa

Tabelle 1. Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrung nach der Markteinführung mit Levodopa/Carbidopa-Gel zur intestinalen Anwendung und/oder der oralen Darreichungsform von Levodopa/Carbidopa/Entacapone.

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Leukopenie, Thrombozytopenie		Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtsabnahme	Erhöhter Aminosäurespiegel (erhöhte Methylmalonsäure), Erhöhte Homocysteinwerte im Blut, Verminderter Appetit, Gewichtszunahme, Vitamin B6-Mangel, Vitamin B12-Mangel			
Psychiatrische Erkrankungen	Angst, Depression, Schlaflosigkeit	Alpträume, Körperliche Unruhe (Agitiertheit), Verwirrtheit, Halluzination, Störung der Impulskontrolle, Psychotische Störungen, Schlafattacken, Schlafstörung	Vollendeter Suizid, Desorientiertheit, Euphorie, Furcht, Erhöhte Libido (siehe Abschnitt 4.4), Suizidversuch/suizidales Verhalten	Anormale Gedanken	Hedonistisch homöostatische Dysregulation (Dopamin Dysregulations-Syndrom) ^a
Erkrankungen des Nervensystems	Dyskinesie, Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson)/Verschlimmerung der Parkinson-Symptome (z.B. Bradykinesie)	Schwindelgefühl, Dystonie, Kopfschmerz, Hypästhesie, On-off-Phänomen, Parästhesie, Polyneuropathie, Somnolenz, Synkope, Tremor, Hyperkinesie	Ataxie, Konvulsionen		Malignes neuroleptisches Syndrom, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Demenz
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Engwinkelglaukom (Winkelblockglaukom), Blepharospasmus, Doppeltsehen, Ischämische Neuropathie des Nervus opticus		
Herzerkrankungen		Unregelmäßige Herzfrequenz, Ischämische Herzerkrankung außer Myokardinfarkt (z.B. Angina pectoris)	Palpitationen, Myokardinfarkt		
Gefäßerkrankungen	Orthostasesyndrom	Hypertonie, Hypotonie	Phlebitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx, Aspirations-pneumonie	Dysphonie	Ungewöhnliches Atemmuster	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Obstipation, Diarrhö	Aufgetriebener Bauch, Abdominalschmerz, Abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit, Dysgeusie, Dyspepsie, Dysphagie, Flatulenz, Erbrechen	Kolitis, Gastrointestinalblutung, Hyper-salivation	Zähneknirschen, Glossodynie, Schluckauf, Verfärbung des Speichels	
Leber- und Gallenerkrankungen			Anomale Leberfunktionstests		Hepatitis mit hauptsächlich cholestatischen Elementen

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100)	Selten (≥1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Kontaktdermatitis, Hyperhidrosis, Pruritus, Hautausschlag	Alopezie, Erythem, Urtikaria, Verfärbungen von Haut, Haaren, Nägeln und Schweiß	Malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.3), Angioödem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen der Muskeln, des Gewebes und der Skelettmuskulatur	Arthralgie, Muskelspasmen, Nackenschmerzen			Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Chromaturie	Harninkontinenz, Harnretention, Harnwegsinfektion			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Brustschmerz, Ermüdung (Fatigue), Gangstörung, Schmerzen, Peripheres Ödem	Unwohlsein		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sturz				
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Gerät und dem Verfahren					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Post-operative Wundinfektion	Zellulitis an der Inzisionsstelle, Infektion nach einem Eingriff	Postoperativer Abszess		Sepsis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)	Abdominale Beschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Peritonitis, Pneumoperitoneum	Bezoar, Ischämische Kolitis, Gastrointestinale Ischämie, Gastrointestinale Obstruktion, Pankreatitis, Dünndarmblutung, Dünndarmulkus, Dickdarmp perforation, Darminvagination		Magenperforation, Gastrointestinale Perforation, Dünndarmischämie, Dünndarmperforation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Überschießendes Granulationsgewebe				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Komplikationen beim Einführen der Sonde ^b	Dislokation eines Medizinprodukts, Verschluss eines Medizinprodukts			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Erythem an der Inzisionsstelle, Absonderung nach einem Eingriff, Schmerzen während eines Eingriffes, Reaktion an der Untersuchungsstelle	Komplikation eines gastrointestinalen Stomas, Schmerzen an der Inzisionsstelle, Postoperativer Ileus, Komplikation nach einem Eingriff, Beschwerden nach einem Eingriff, Blutung nach einem Eingriff			

^a Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, deren Auftreten bei einigen mit Carbidopa/Levodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels, dabei werden höhere Dosen angewendet, als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich wären. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.

^b Komplikationen beim Einführen der Sonde waren eine häufig berichtete Nebenwirkung sowohl für die Nasojejunalsonde wie für die PEG-J. Diese Nebenwirkung wurde zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Nasojejunalsonde berichtet: Schmerzen im Oropharynx, aufgetriebener Bauch, Bauchschmerzen (Abdominalschmerz), abdominale Beschwerden, Schmerzen, Rachenreizung, gastrointestinale Verletzung, ösophageale Blutungen, Angst, Dysphagie und Erbrechen. Für die PEG-J wurde diese Nebenwirkung zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen berichtet: Bauchschmerzen (Abdominalschmerz), abdominale Beschwerden, aufgetriebener Bauch, Flatulenz oder Pneumoperitoneum. Andere nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die zusammen mit einer Komplikation beim Einführen der Sonde berichtet wurden, schlossen abdominale Beschwerden, Duodenalgeschwür (Ulkus duodeni), Blutung, erosive Duodenitis, erosive Gastritis, Gastrointestinalblutung, Peritonitis, Pneumoperitoneum und Dünndarmulkus ein.

ohne Stoffwechsellenzym-Hemmer angewendet wird.

Carbidopa ist ein peripherer DOPA-Decarboxylase-Hemmer (DDCI oder DDC-Hemmer), der den peripheren Metabolismus von Levodopa zu Dopamin reduziert, sodass dem Gehirn mehr Levodopa zur Verfügung steht. Wird die Decarboxylierung von Levodopa durch die gleichzeitige Anwendung eines DDC-Hemmers vermindert, kann eine niedrigere Levodopa-Dosis angewendet und die Inzidenz unerwünschter Ereignisse wie beispielsweise Übelkeit verringert werden.

Bei einer Hemmung der Decarboxylase durch einen DDC-Hemmer wird die Catechol-O-methyltransferase (COMT) zum wichtigsten peripheren Stoffwechselweg. Entacapon ist ein spezifischer und hauptsächlich peripher wirksamer COMT-Hemmer mit reversibler Wirkung, der zur Anwendung in Kombination mit Levodopa entwickelt wurde. Entacapon reduziert die Clearance von Levodopa aus dem Blut, was zu einer Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) im pharmakokinetischen Profil von Levodopa führt. In der Folge ist das klinische Ansprechen von Levodopa verlängert.

Die intestinale Infusion individuell getesteter Dosen Lecigon® hält die Plasmakonzentration von Levodopa innerhalb eines individuellen therapeutischen Fensters auf einem gleichmäßigen Niveau.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

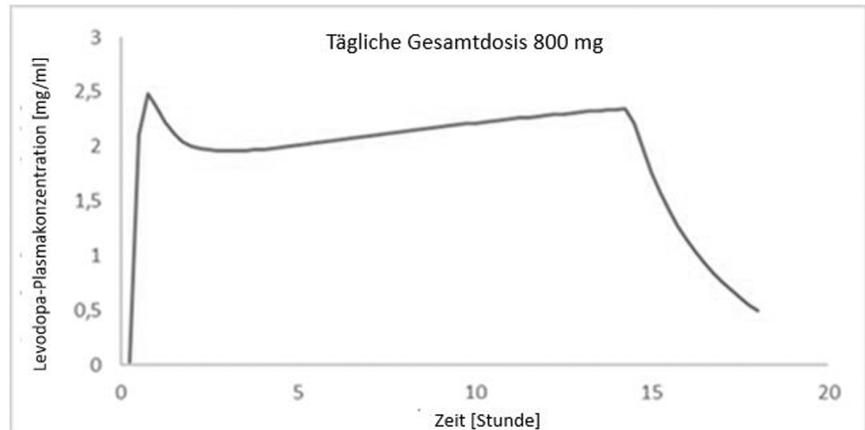
Resorption

Lecigon® wird über eine eingesetzte Sonde direkt in das Duodenum oder Jejunum verabreicht. Die Resorption von Levodopa, Carbidopa und Entacapon unterliegt erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen. Sowohl Levodopa als auch Entacapon werden rasch resorbiert und eliminiert. Carbidopa wird etwas langsamer resorbiert und eliminiert als Levodopa. Mahlzeiten mit einem hohen Anteil an großen neutralen Aminosäuren können die Resorption von Levodopa verzögern und herabsetzen. Die Resorption von Entacapon wird durch Nahrungsaufnahme nicht wesentlich beeinflusst.

In einer offenen, randomisierten klinischen Studie (n = 11) mit Cross-over-Design, in der Duodopa als Vergleichspräparat herangezogen wurde, führte die intestinale Anwendung von Lecigon® rasch zu therapeutischen Plasmaspiegeln von Levodopa. Sowohl für Lecigon® als auch für Duodopa wurden während der Infusion vergleichbare Levodopa-Spiegel aufrechterhalten, jedoch wurde für Lecigon® im Vergleich zu Duodopa tagsüber eine allmählich ansteigende Levodopa-Konzentration im Plasma beobachtet. Lecigon® hatte eine statistisch signifikant höhere Bioverfügbarkeit von Levodopa im Vergleich zu Duodopa, berechnet während der Infusion, $AUC_{0-14h}/Dosis$ (Verhältnis: 1,38; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 1,26 – 1,51). Nach Beendigung der Infusion sanken die Levodopa-Spiegel schnell ab. Die Intra-Patienten-Variabilität der Levodopa-Plasmakonzentrationen war innerhalb des 3- bis 14-Stunden-Intervalls nach Beginn der Lecigon®-Infusion gering (13,8 %).

Ein Beispiel für das erwartete Plasmakonzentrations-/Zeitprofil mit einer konstanten

Abbildung 1: Beispiel eines Levodopa-Plasma-Konzentrations-/Zeitprofils für eine tägliche Gesamtdosis von 800 mg Levodopa mit Morgendosis (176 mg) und kontinuierlicher Erhaltungsdosis (45 mg/h) im Tagesverlauf. (Simulation mit einem *population PK*-Modell)



Erhaltungsdosis ist in Abbildung 1 dargestellt. Falls erforderlich, ist es möglich, mehrere Erhaltungsdosen pro Tag/24-Stunden-Zeitraum anzuwenden (beschrieben in Abschnitt 4.2 Dosierung).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist sowohl für Levodopa (0,36 – 1,6 l/kg) als auch für Entacapon (0,27 l/kg) im Steady State relativ gering, während für Carbidopa keine Daten vorliegen.

Levodopa ist nur zu einem geringen Anteil an Plasmaproteine gebunden (ca. 10 – 30 %). Carbidopa wird annähernd zu 36 % an Plasmaproteine gebunden, während Entacapon stark (ca. 98 %) an Plasmaproteine – vor allem Serumalbumin, gebunden wird. In therapeutischen Konzentrationen verdrängt Entacapon andere stark gebundene Substanzen (z. B. Warfarin, Salicylsäure, Phenylbutazon oder Diazepam) nicht, ebenso wenig wird es von einem dieser Arzneimittel in therapeutischen oder höheren Konzentrationen in signifikantem Ausmaß verdrängt.

Biotransformation und Elimination

Levodopa wird in hohem Maß zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt, wobei Decarboxylierung durch Dopadecarboxylase (DDC) und O-Methylierung durch Catechol-O-methyltransferase (COMT) die wichtigsten Stoffwechselwege darstellen.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten verstoffwechselt, die als Glucuronide und unkonjugierte Verbindungen mit dem Urin ausgeschieden werden. Unverändertes Carbidopa nimmt einen Anteil von 30 % an der Gesamtausscheidung über den Urin ein.

Entacapon wird vor der Ausscheidung über den Urin (10 – 20 %) bzw. Galle und Fäzes (80 – 90 %) nahezu vollständig metabolisiert. Der hauptsächlichste Stoffwechselweg ist die Glucuronidierung von Entacapon und dessen aktivem Metaboliten, dem cis-Isomer, das etwa 5 % der Gesamtmenge im Plasma ausmacht.

Die Gesamtclearance für Levodopa liegt in einem Bereich zwischen 0,55 und 1,38 l/kg/Stunde und für Entacapon um

0,70 l/kg/Stunde. Die Halbwertszeit beträgt 0,6 – 1,3 Stunden für Levodopa, 2 – 3 Stunden für Carbidopa und 0,4 – 0,7 Stunden für Entacapon bei jeweils separater Anwendung. Die mittlere geschätzte Halbwertszeit für Levodopa während der Behandlung mit Lecigon® betrug 2,0 Stunden.

Daten aus In-vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Entacapon das Cytochrom P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$) hemmt. Entacapon zeigte eine geringe oder keine Hemmung anderer P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A und CYP2C19).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Nach Anwendung von Levodopa ohne Carbidopa und Entacapon erfolgt die Resorption von Levodopa bei älteren Patienten stärker und die Elimination langsamer als bei jüngeren Patienten. Nach Anwendung von Levodopa in Kombination mit Carbidopa jedoch ist die Resorption von Levodopa bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar, die AUC ist allerdings bei älteren Menschen aufgrund der altersbedingten Abnahme der DDC-Aktivität und langsameren Clearance nach wie vor 1,5-fach höher als bei Jüngeren. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der AUC für Carbidopa oder Entacapon zwischen jüngeren (45 – 64 Jahre) und älteren Patienten (65 – 75 Jahre).

Geschlecht

Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ist, auch bei Anwendung von Entacapon, bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Dieser Unterschied ist hauptsächlich auf das unterschiedliche Körpergewicht zurückzuführen. Hinsichtlich der Bioverfügbarkeit von Carbidopa oder Entacapon gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Metabolismus von Entacapon ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klassen A und B) verlangsamt, wodurch es in der Resorptions- und in der Eliminationsphase zu erhöhten Plasmaspiegeln von Entacapon kommt (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4). Es liegen keine speziellen Studien zur Phar-

makokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Leberinsuffizienz vor. Es wird dennoch angeraten, Lecigon® bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz vorsichtig anzuwenden. Lecigon® darf bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht angewendet werden; siehe Abschnitt 4.3.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Es liegen keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Die DosisEinstellung (Titration) sollte bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, einschließlich derer, die eine Dialysebehandlung erhalten, aber mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2.).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität lassen die präklinischen Daten von Levodopa, Carbidopa und Entacapon allein oder in Kombination keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur allgemeinen Toxizität von Entacapon bei wiederholter Gabe wurde eine Anämie beobachtet, die höchstwahrscheinlich auf die Bildung von Chelatkomplexen von Entacapon mit Eisen zurückzuführen ist. In Studien zur Reproduktionstoxizität von Entacapon wurden an Kaninchen bei systemischer Exposition im therapeutischen Bereich ein vermindertes Gewicht der Föten und eine geringfügig verzögerte Knochenentwicklung beobachtet.

Sowohl Levodopa als auch Kombinationen von Carbidopa und Levodopa haben bei Kaninchen viszerale Missbildungen und Missbildungen des Skeletts verursacht.

Hydrazin ist ein Abbauprodukt von Carbidopa. In Tierstudien zeigte Hydrazin deutliche systemische Toxizität, vor allem bei Exposition über die Atemwege. Diese Studien zeigten, dass Hydrazin hepatotoxisch ist, ZNS-Toxizität aufweist (allerdings nicht nach oraler Aufnahme beschrieben) und sowohl genotoxisch als auch karzinogen ist (siehe auch Abschnitt 4.4.).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Salzsäure 10% (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

16 Wochen

Nach Anbruch der Patrone: Sofort verwenden.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann das Arzneimittel bis zu 24 Stunden lang verwendet werden. Die Dosierpumpe mit

installierter Patrone kann bis zu 16 Stunden lang nahe am Körper getragen werden. Während der Behandlung über Nacht sollte die Pumpe nicht direkt am Körper getragen werden, sondern kann z. B. auf dem Nachttisch gelagert werden.
Nicht verwendete Restmengen verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

47 ml Gel in Polypropylen-Patrone. Das breite Ende ist mit einem Kolbenstopfen aus Polyisoprenkautschuk und die Öffnung des ENFit-Anschlusses mit einer Kappe aus Polypropylen verschlossen.

Faltschachtel mit 7 Patronen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patronen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Geöffnete Patronen dürfen nicht wieder verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Zulassungsinhaber

LobSor Pharmaceuticals AB
Kålsångsgränd 10 D
753 19 Uppsala
Schweden

Vertrieb

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

7000558.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

22. Dezember 2020

10. Stand der Information

Dezember 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin