

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel intestinal

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 20 mg de levodopa, 5 mg de carbidopa monohidrato (equivalente a 4,6 mg de carbidopa anhidra) y 20 mg de entacapona.

47 ml (1 cartucho) contiene 940 mg de levodopa, 235 mg de carbidopa monohidrato y 940 mg de entacapona.

Excipientes con efecto conocido:

1 ml de gel contiene 3,5 mg de sodio (1 cartucho contiene 166 mg de sodio)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gel intestinal.

Gel opaco viscoso de color amarillo a rojo-amarillento.

pH: 4,5 – 5,5

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado, en pacientes que responden a levodopa, con fluctuaciones motoras graves e hipercinesia o discinesia cuando las combinaciones de medicamentos orales disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para uso intestinal (ver sección 6.6). La dosis debe ajustarse para lograr la respuesta clínica óptima en el paciente individual, lo que implica maximizar el tiempo ON funcional durante el día minimizando el número y la duración de los episodios OFF (bradicinesia) y minimizando el tiempo ON con discinesia incapacitante.

La dosis total diaria de Lecigon se compone de tres dosis ajustadas individualmente: la dosis en bolo matinal, la dosis de mantenimiento continua y las dosis en bolo extra. El tratamiento generalmente se limita al período de vigilia del paciente. Si está médicamente justificado, Lecigon se puede administrar hasta 24 horas al día. La dosis diaria máxima recomendada es de 100 ml (que corresponde a 2.000 mg de levodopa, 500 mg de carbidopa monohidrato y 2.000 mg de entacapona; ver también sección 4.4).

Durante la dosis de mantenimiento, el perfil de concentración plasmática/tiempo de levodopa tiene un aspecto algo diferente, con una concentración de levodopa en plasma que aumenta gradualmente a lo largo del día, que la observada previamente en el gel intestinal con levodopa/carbidopa sola. Para ver el ejemplo de un perfil de concentración plasmática/tiempo con Lecigon dirijase a la sección 5.2. Si existen necesidades individuales, la bomba se puede preprogramar para proporcionar hasta tres dosis de mantenimiento durante el transcurso del día/período de 24 horas. En caso de discinesias en la última parte

del día, las reducciones del 10-20% durante la mitad del día pueden ser relevantes. Se deben ajustar todas las dosis de mantenimiento hasta que se alcance el efecto clínico deseado.

La función de dosis de mantenimiento múltiple también puede ser útil, por ejemplo, en pacientes con discinesias persistentes o rigidez con necesidad recurrente de dosis adicionales en la última parte del día, o para pacientes con tratamiento de 24 horas que necesitan una reducción de la dosis de mantenimiento durante la noche.

#### Dosis matinal

La dosis matinal se administra mediante la bomba para alcanzar rápidamente el nivel de dosis terapéutica (en 30 minutos). La dosis se ajusta en incrementos de 0,1 ml (2 mg). La dosis matinal total suele ser de 5-10 ml, correspondiente a 100-200 mg de levodopa. La dosis total de la mañana no debe exceder los 15 ml (300 mg de levodopa).

#### Dosis de mantenimiento continuo

La dosis de mantenimiento continua es administrada por la bomba para mantener el nivel de dosis terapéutica. La dosis de mantenimiento se ajusta en incrementos de 2 mg/hora (0,1 ml/hora). La dosis de mantenimiento suele ser de 0,7 a 5,0 ml/hora (15 a 100 mg de levodopa/hora). La dosis diaria máxima recomendada es de 100 ml (2.000 mg de levodopa).

#### Dosis de bolo extra

Se administran dosis adicionales según sea necesario si el paciente se encuentra hipocinético. La dosis extra es normalmente inferior a 3 ml pero se ajusta individualmente. Se debe considerar un aumento en la dosis de mantenimiento continua si la necesidad de dosis adicionales excede las 5 dosis por día.

#### Titulación durante la transición de levodopa/carbidopa a Lecigon

Lecigon contiene entacapona, que potencia el efecto de la levodopa. Por lo tanto, puede ser necesario reducir la administración diaria total de Lecigon un promedio de 20-35% en comparación con la dosis previa del paciente de levodopa y carbidopa sin inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT). Dado que el efecto de entacapona sobre la levodopa depende de la dosis, se espera una mayor reducción de la dosis en pacientes que reciben dosis altas.

El ajuste de la dosis inicial se basa en la ingesta diaria de levodopa del paciente. La dosis matinal debe ser la misma que la de la ingesta matinal anterior de levodopa, para alcanzar una concentración plasmática terapéutica lo más rápidamente posible, más la cantidad necesaria para rellenar el volumen de la sonda. La dosis de mantenimiento continua debe basarse en la toma diaria de levodopa del paciente (excluida la dosis matinal) y debe reducirse inicialmente al 65% con respecto a la toma diaria previa de levodopa. Luego, las dosis se ajustan gradualmente, según los síntomas clínicos, hasta que se logre el efecto deseado.

#### Ejemplo de ajuste de la dosis inicial antes de la titulación:

Dosis diaria total previa de levodopa: 1.360 mg

Dosis matinal previa de levodopa: 100 mg

Ingesta diaria previa de levodopa (excluida la dosis matinal) 1.260 mg/día

Dosis matinal: 100 mg

Corresponde a un volumen de:  $100 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 5 \text{ ml}$

Dosis matinal total:  $5 \text{ ml} + 3 \text{ ml}$  (volumen para llenar la sonda) = 8 ml

Dosis de mantenimiento continua: 1.260 mg/día

Dosis de mantenimiento continua reducida al 65%:  $1.260 \text{ mg/día} \times 0,65 = 819 \text{ mg/día}$

Ingesta por hora (calculada en base a 16 horas de administración por día):  $819 \text{ mg} / 16 \text{ horas} = 51 \text{ mg/hora}$

Corresponde a un flujo por hora de:  $51 \text{ mg/hora} / 20 \text{ mg/ml} = 2,5\text{-}2,6 \text{ ml/hora}$

#### Titulación durante la transición de levodopa/benserazida a Lecigon

La entacapona aumenta la biodisponibilidad de la levodopa de las preparaciones estándar de levodopa/benserazida un poco más (5-10%) que en las preparaciones estándar de levodopa/carbidopa. No se ha estudiado la transición de levodopa/benserazida a Lecigon.

#### Titulación durante la transición de levodopa/carbidopa/entacapona a Lecigon

El ajuste de la dosis inicial se basa en la ingesta diaria de levodopa del paciente. La dosis matinal debe ser la misma que la de la ingesta matinal anterior de levodopa más la cantidad necesaria para rellenar la sonda. La dosis de mantenimiento continua se convierte 1:1 y se basa en la dosis diaria de levodopa del paciente (excluida la dosis matinal). Luego, las dosis se titulan gradualmente, según los síntomas clínicos, hasta que se logre el efecto deseado.

No se ha estudiado la transición de la terapia de combinación con levodopa/inhibidor de DDC/ tolcapona a Lecigon.

#### *Transición de la terapia concomitante de levodopa/carbidopa y agonista de dopamina a Lecigon*

Al realizar la transición de la terapia con agonistas de la dopamina a la monoterapia con Lecigon, se debe tener en cuenta el riesgo de síntomas de abstinencia de los agonistas de la dopamina y se debe evitar la interrupción abrupta de los agonistas de la dopamina.

#### Monitorización del tratamiento

Después de la titulación inicial, la dosis matinal y la dosis de mantenimiento se ajustan en el transcurso de unas pocas semanas.

Lecigon se administra inicialmente como monoterapia. Si es necesario, se pueden tomar otros medicamentos antiparkinsonianos simultáneamente (para el tratamiento concomitante de la enfermedad de Parkinson, ver también las secciones 4.3 y 4.5). Si se interrumpe o cambia el tratamiento con otros medicamentos antiparkinsonianos, puede ser necesario ajustar las dosis de Lecigon.

Un deterioro repentino de la respuesta al tratamiento con fluctuaciones motoras recurrentes debe hacer sospechar que la sonda duodenal/yeyunal se ha dislocado hacia el estómago. La ubicación de la sonda debe determinarse mediante rayos X. Si la posición es incorrecta, el extremo de la sonda debe reposicionarse en el duodeno/yeyuno superior.

#### Tratamiento en conexión con demencia

En caso de demencia sospechada o diagnosticada con un umbral de confusión reducido, la bomba solo debe ser manipulada por un profesional sanitario o un cuidador.

#### Uso abusivo del medicamento

Si se sospecha un abuso del medicamento, hay una función de bloqueo en la bomba utilizada con Lecigon (Crono LECIG). Esta función evita que el paciente pueda cambiar la configuración de la bomba.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No existe un uso relevante de Lecigon en la población pediátrica para la indicación de la enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras graves e hipercinesia/discinesia.

#### Personas de edad avanzada

Existe experiencia considerable en el uso de levodopa/carbidopa/entacapona en pacientes de edad avanzada. Las dosis para todos los pacientes, incluida la población de edad avanzada, se ajustan individualmente mediante titulación.

#### Insuficiencia hepática

La dosis de Lecigon se ajusta individualmente mediante titulación a la dosis que proporcione un efecto óptimo (que corresponde a la exposición plasmática optimizada individualmente a levodopa, carbidopa y entacapona). Por tanto, cualquier efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición a levodopa, carbidopa y entacapona se tiene en cuenta en el ajuste de la dosis. No hay estudios farmacocinéticos de

carbidopa y levodopa en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de entacapona se reduce en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Por tanto, se recomienda que la titulación de la dosis se realice con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Puede ser necesario reducir la dosis (ver sección 5.2). Lecigon no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave; ver sección 4.3.

#### Insuficiencia renal

La dosis de Lecigon se ajusta individualmente mediante titulación a la dosis que proporcione un efecto óptimo (que corresponde a la exposición plasmática optimizada individualmente a levodopa, carbidopa y entacapona). Por tanto, cualquier efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a levodopa, carbidopa y entacapona se tiene en cuenta en el ajuste de la dosis. La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de entacapona. No existen estudios farmacocinéticos específicos de levodopa y carbidopa en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda que la titulación de la dosis se realice con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben tratamiento de diálisis (ver sección 5.2).

#### Interrupción del tratamiento

El tratamiento con Lecigon se puede interrumpir en cualquier momento retirando la sonda y dejando que la herida sane.

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes en caso de que se requiera una reducción repentina de la dosis o si fuera necesario interrumpir el tratamiento con Lecigon, especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos; ver sección 4.4.

Si se suspende el tratamiento, el paciente debe recibir un tratamiento alternativo.

#### Forma de administración

Lecigon es un gel para administración intestinal continua (administración al duodeno o yeyuno superior). Sólo la bomba Crono LECIG (CE 0476) se puede utilizar para la administración de Lecigon. **Junto con la bomba portátil se suministra un manual con instrucciones para su uso.**

Se debe considerar una sonda nasoduodenal/nasoyeyunal temporal para determinar si el paciente responde favorablemente a este método de tratamiento antes de que se coloque una gastrostomía endoscópica percutánea permanente con sonda yeyunal (PEG-J). En los casos en que el médico considere que esta evaluación no es necesaria, se puede renunciar a la fase de prueba nasoyeyunal e iniciar el tratamiento directamente con la colocación del PEG-J.

Para la administración a largo plazo, el gel debe administrarse con una bomba portátil directamente en el duodeno o el yeyuno superior mediante una sonda permanente a través de una gastrostomía endoscópica percutánea con una sonda transabdominal externa y una sonda intestinal interna. Alternativamente, se puede considerar una gastroyeyunostomía radiológica si la gastrostomía endoscópica percutánea no es adecuada por algún motivo. La cirugía y el ajuste de dosis deben realizarse en asociación con una clínica neurológica.

#### Reemplazo de cartucho

Para utilizar un cartucho nuevo, debe estar conectado a la bomba portátil y el sistema conectado a la sonda para su administración, de acuerdo con las instrucciones dadas.

El cartucho es para un solo uso y no debe usarse durante más de 24 horas.

La bomba dosificadora con cartucho instalado se puede llevar cerca del cuerpo durante 16 horas. Durante el tratamiento nocturno, la bomba no debe usarse junto al cuerpo, pero puede, por ejemplo, mantenerse en la mesita de noche.

Una vez abierto, un cartucho puede utilizarse hasta el día siguiente, es decir, hasta 24 horas después de la primera apertura. El cartucho se retira de la bomba después de 24 horas de uso o cuando se agota, lo que ocurra primero.

El gel puede volverse ligeramente amarillo/rojizo al final de su vida útil. Esto no influye en la concentración del medicamento ni en el efecto del tratamiento.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Arritmia cardíaca grave.
- Accidente cerebrovascular agudo.
- Insuficiencia hepática grave.
- La administración de inhibidores no selectivos de la MAO y de inhibidores selectivos de la MAO tipo A está contraindicada para su uso con Lecigon. Estos inhibidores deben retirarse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Lecigon. Lecigon puede administrarse concomitantemente con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad para la MAO tipo B (por ejemplo, hidrocloreuro de selegilina) (ver sección 4.5).
- Condiciones en las que los adrenérgicos están contraindicados, por ejemplo feocromocitoma, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.
- Síndrome neuroléptico maligno (SNM) previo y/o rabdomiólisis no traumática.
- Sospecha de lesiones cutáneas no diagnosticadas o antecedentes de melanoma (la levodopa podría activar el melanoma maligno).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda Lecigon para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.

Lecigon debe administrarse con precaución a pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedades cardiovasculares o pulmonares grave, asma bronquial, enfermedades renales, hepáticas o endocrinas, o antecedentes de úlcera péptica o convulsiones.

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tengan arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales, se debe monitorizar la función cardíaca con especial cuidado durante el período de ajuste de dosis inicial.

Todos los pacientes tratados con este medicamento deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar el desarrollo de cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis pasada o actual deben tratarse con precaución.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueantes de los receptores de dopamina, en particular los antagonistas del receptor D2, debe realizarse con precaución y el paciente debe ser observado cuidadosamente para detectar la pérdida del efecto antiparkinsoniano o el empeoramiento de los síntomas parkinsonianos; ver sección 4.5.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden ser tratados con Lecigon con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y el paciente sea monitoreado cuidadosamente para detectar cambios en la presión intraocular.

Lecigon puede inducir hipotensión ortostática. Por tanto, este medicamento debe administrarse con precaución a pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan producir hipotensión ortostática; ver sección 4.5.

Los principios activos de este medicamento se han asociado con somnolencia y episodios de sueño repentino en pacientes con enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir y utilizar máquinas (ver secciones 4.7 y 4.8).

Se ha notificado un conjunto de síntomas que se asemeja al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), que incluye rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (por ejemplo, agitación, confusión, coma) y aumento de la creatinfosfoquinasa sérica, cuando se retiraron bruscamente los medicamentos antiparkinsonianos. En raras ocasiones se ha observado rabdomiólisis secundaria a SNM o discinesias graves en pacientes con enfermedad de Parkinson. Desde que se introdujo la entacapona en el mercado, se han notificado casos aislados de SNM, en particular después de una reducción abrupta de la dosis o la suspensión de entacapona y otros medicamentos dopaminérgicos concomitantes. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes cuando se reduce la dosis de este medicamento o se interrumpe el tratamiento de forma abrupta, especialmente si el paciente también está recibiendo antipsicóticos/neurolépticos.

Los pacientes deben ser monitoreados regularmente para detectar el desarrollo de trastornos del control de impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los síntomas conductuales de los trastornos del control de impulsos, que incluyen ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, atracones y alimentación compulsiva, pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/u otras terapias dopaminérgicas que contienen levodopa, incluido este medicamento. Se recomienda la revisión del tratamiento si se desarrollan tales síntomas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado se debió a la enfermedad de Parkinson u otros factores, como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes y cuidadores que controlen la presencia de melanomas de forma regular cuando utilicen Lecigon. Idealmente, los exámenes cutáneos periódicos deben ser realizados por una persona debidamente calificada (por ejemplo, un dermatólogo).

Si se requiere anestesia general, el tratamiento con Lecigon puede continuarse mientras el paciente pueda tomar líquidos y medicamentos por vía oral. Si el tratamiento debe interrumpirse temporalmente, se puede reiniciar este medicamento a la misma dosis que antes tan pronto como se permita la ingesta oral de líquidos.

Puede ser necesario ajustar la dosis de Lecigon a la baja para evitar discinesias inducidas por levodopa.

Se recomienda la evaluación periódica de la función hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado con este medicamento.

Lecigon contiene hidrazina, un producto de degradación de la carbidopa que puede ser genotóxico y posiblemente cancerígeno. La dosis diaria promedio recomendada de este medicamento es de 46 ml (correspondiente a 1,6 mg de hidrazina/día) y la dosis diaria máxima recomendada de Lecigon es de 100 ml (correspondiente a un máximo de 3,5 mg de hidrazina/día). Se desconoce la importancia clínica de esta exposición a la hidrazina.

Una cirugía previa en la parte superior del abdomen puede ocasionar dificultades para realizar la gastrostomía o la yeyunostomía.

Las complicaciones notificadas para levodopa/carbidopa en los estudios clínicos y observadas después de la comercialización incluyen absceso, bezoar, íleo, erosión/úlceras en el lugar del implante, hemorragia intestinal, isquemia intestinal, obstrucción intestinal, perforación intestinal, invaginación intestinal, pancreatitis, peritonitis, neumonía (incluida neumonía por aspiración), neumoperitoneo, infección posoperatoria de la herida y sepsis. Los bezoares son concreciones retenidas de material no digerible en el tracto intestinal (como fibras vegetales o de frutas no digeribles). Un bezoar alrededor de la punta de la sonda yeyunal puede servir como punto de partida de la obstrucción intestinal o la invaginación intestinal. La mayoría de los bezoares se encuentran en el estómago, pero los bezoares pueden encontrarse en otras partes del tracto intestinal. El dolor abdominal puede ser un síntoma de las complicaciones mencionadas anteriormente. Algunos de estos eventos pueden tener consecuencias graves, como una cirugía o la muerte. Se debe aconsejar a los pacientes que notifiquen a su médico si experimentan alguno de los síntomas asociados con los eventos anteriores.



La capacidad reducida para manejar el sistema (bomba, sonda) puede conducir a complicaciones. En tales casos, un cuidador (por ejemplo, enfermera, asistente de enfermería o familiar) debe ayudar al paciente.

Un empeoramiento repentino o gradual de la bradicinesia puede indicar una obstrucción en el sistema de la sonda por cualquier motivo y debe investigarse.

La pérdida de peso se ha asociado con los principios activos contenidos en Lecigon, por lo que los cuidadores deben ser conscientes de la pérdida de peso. Se recomienda controlar el peso para evitar una pérdida de peso severa. Esto se aplica en particular a los pacientes con diarrea. Para los pacientes que experimentan diarrea, se recomienda un seguimiento del peso para evitar una posible disminución excesiva de peso. La diarrea prolongada o persistente que aparece durante el uso de entacapona podría ser un signo de colitis. En caso de diarrea prolongada o persistente, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y considerar terapia médica e investigaciones adecuadas.

Cuando se considere necesario, la sustitución de Lecigon por levodopa y un inhibidor de la DDC sin entacapona u otra terapia dopaminérgica debe realizarse lentamente. Puede ser necesario un aumento de la dosis de levodopa.

Para los pacientes que experimentan anorexia progresiva, astenia y pérdida de peso en un período de tiempo relativamente corto, se debe considerar una evaluación médica general que incluya una evaluación de la función hepática.

La levodopa/carbidopa puede causar resultados falsos positivos cuando se usa una tira reactiva para analizar las cetonas urinarias, y esta reacción no se altera al hervir la muestra de orina. El uso de métodos de glucosa oxidasa puede dar resultados falsos negativos para la glucosuria.

El síndrome de desregulación de la dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que provoca el uso excesivo del producto en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes y cuidadores del riesgo potencial de desarrollar SDD (ver también sección 4.8).

Si se sospecha un abuso del medicamento, hay una función de bloqueo en la bomba utilizada con Lecigon (Crono LECIG).

Se ha notificado polineuropatía en pacientes tratados con Duodopa (levodopa/carbidopa gel intestinal). Antes de empezar el tratamiento con Lecigon, evalúe a los pacientes en cuanto a antecedentes o signos de polineuropatía y factores de riesgo conocidos, y periódicamente a partir de entonces.

Este medicamento contiene 3,5 mg de sodio por ml. Cada cartucho contiene 166 mg de sodio, equivalente a 8,3% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con Lecigon. Las siguientes interacciones son conocidas a partir de combinaciones de levodopa/carbidopa y levodopa/carbidopa/entacapona.

Se requiere precaución en la administración concomitante de Lecigon con los siguientes medicamentos:

##### Antihipertensivos

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se añaden combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario ajustar la dosis del antihipertensivo.

##### Antidepresivos

La administración de inhibidores no selectivos de la MAO y de inhibidores selectivos de la MAO tipo A está contraindicada para su uso con este medicamento. El tratamiento con estos inhibidores debe interrumpirse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con este medicamento (ver sección 4.3).

Ha habido casos raros de reacciones adversas, incluyendo hipertensión y discinesia, como resultado de la administración concomitante de antidepresivos tricíclicos y preparaciones de levodopa/levodopa.

Un número significativo de pacientes con enfermedad de Parkinson han sido tratados con la combinación de levodopa, carbidopa, entacapona y antidepresivos tricíclicos y no se han observado interacciones farmacodinámicas. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se usan antidepresivos al mismo tiempo que este medicamento.

#### Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos pueden actuar de forma sinérgica con levodopa para reducir los temblores. Sin embargo, el uso combinado puede exacerbar los movimientos involuntarios anormales. Los anticolinérgicos pueden disminuir los efectos de la levodopa al retrasar su absorción. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Lecigon.

#### Otros medicamentos antiparkinsonianos

Este medicamento se puede tomar concomitantemente con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO con selectividad para la MAO tipo B, por ejemplo, clorhidrato de selegilina. El uso concomitante de selegilina y levodopa/carbidopa se ha asociado con hipotensión ortostática grave. Por tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis de este medicamento al añadir un inhibidor selectivo de la MAO-B.

Los agonistas de amantadina y dopamina como piribedil tienen un efecto sinérgico con la levodopa y pueden aumentar los eventos adversos relacionados con la levodopa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de este medicamento.

#### Otros medicamentos

Los antagonistas del receptor de dopamina (algunos antipsicóticos, por ejemplo, fenotiazinas, butirofenonas y risperidona, y antieméticos, por ejemplo, metoclopramida), benzodiacepinas, isoniacida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con Lecigon deben ser observados cuidadosamente para detectar pérdida de respuesta terapéutica.

Los simpaticomiméticos pueden aumentar los eventos adversos cardiovasculares relacionados con la levodopa.

La levodopa forma un quelato con hierro en el tracto gastrointestinal, lo que reduce la absorción de levodopa. Por lo tanto, las preparaciones de Lecigon y hierro oral deben tomarse con al menos 2-3 horas de diferencia. Por ejemplo, la preparación de hierro se puede tomar antes de acostarse si el paciente no usa la bomba durante la noche.

Debido a la afinidad de entacapona por P450 2C9 in vitro (ver sección 5.2), Lecigon puede afectar a medicamentos cuyo metabolismo depende de esta isoenzima, como la S-warfarina. Sin embargo, en un estudio de interacción con voluntarios sanos, entacapona no cambió los niveles plasmáticos de S-warfarina, mientras que el área bajo la curva (AUC) para R-warfarina aumentó en promedio un 18% (intervalo de confianza del 90%: 11-26%). Los valores de INR aumentaron en promedio un 13% (intervalo de confianza del 90%: 6-19%). Por lo tanto, se recomienda un control del INR cuando se inicia el tratamiento con Lecigon en pacientes que reciben warfarina.

No se ha estudiado el efecto de la administración de antiácidos y Lecigon sobre la biodisponibilidad de levodopa.

#### Interacciones alimentarias

Como la levodopa es competitiva con ciertos aminoácidos, la absorción de levodopa puede verse alterada en pacientes que siguen una dieta rica en proteínas.



## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No se dispone de datos o la cantidad de datos sobre el uso de levodopa/carbidopa/entacapona en mujeres embarazadas es limitada. Los estudios en animales han mostrado efectos toxicológicos reproductivos de las sustancias individuales (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. No se recomienda este medicamento durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, a menos que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

### Lactancia

La levodopa y posiblemente sus metabolitos se excretan en la leche materna. Existe evidencia de que la lactancia se suprime durante el tratamiento con levodopa.

Se desconoce si carbidopa y entacapona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado la excreción de carbidopa y entacapona en la leche materna, pero se desconoce si se excretan en la leche humana.

No hay información suficiente sobre los efectos de levodopa/carbidopa/entacapona o sus metabolitos en recién nacidos/lactantes. Por tanto, debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con Lecigon.

### Fertilidad

No se han observado efectos negativos sobre la fertilidad en estudios preclínicos con carbidopa, levodopa o entacapona como sustancias individuales. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con la combinación de levodopa, carbidopa y entacapona.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lecigon sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Levodopa, carbidopa y entacapona pueden causar hipotensión ortostática y mareos. Por tanto, se debe tener precaución al conducir y utilizar máquinas.

Se debe advertir a los pacientes tratados con este medicamento y que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño que se abstengan de conducir o realizar actividades en las que la alteración del estado de alerta pueda ponerlos a ellos o a otras personas en riesgo de sufrir lesiones graves o la muerte (por ejemplo, funcionamiento de máquinas) hasta que los episodios recurrentes y la somnolencia se han resuelto; ver también las secciones 4.4 y 4.8.

## 4.8. Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad esperado de Lecigon se basa en los datos disponibles de los ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización de levodopa/carbidopa gel intestinal y levodopa/carbidopa/entacapona oral.

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco que ocurren con frecuencia con levodopa/carbidopa gel intestinal y, por lo tanto, podrían ocurrir con Lecigon incluyen náuseas y discinesia. Las reacciones adversas relacionadas con el dispositivo y el procedimiento que ocurren con frecuencia con levodopa/carbidopa gel intestinal y, por lo tanto, podrían ocurrir con Lecigon incluyen dolor abdominal, complicaciones de la inserción de la sonda, tejido de granulación excesivo, eritema en el lugar de la incisión, infección de la herida postoperatoria, secreción postprocedimiento, dolor procedimental y reacción en el lugar de la incisión. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron al principio de los estudios, después del procedimiento de gastrostomía endoscópica percutánea, y ocurrieron durante los primeros 28 días.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con levodopa/carbidopa/entacapona oral son discinesias (que afectan aproximadamente al 19% de los pacientes); síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas y diarrea (que afectan aproximadamente al 15% y al 12% de los pacientes, respectivamente); trastornos musculares y del tejido conjuntivo (que afectan aproximadamente al 12% de los pacientes); y decoloración marrón inofensiva de la orina (cromaturia) (que afecta aproximadamente al 10% de los pacientes). Se han identificado reacciones adversas graves de hemorragia gastrointestinal (poco común) y angioedema (raro) a partir de ensayos clínicos con levodopa/carbidopa /entacapona o entacapona oral en combinación con levodopa/inhibidor de la DDC.

Con la levodopa/carbidopa/entacapona oral puede producirse hepatitis grave con elementos principalmente colestásicos, rbdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno, aunque no se ha identificado ningún caso en los ensayos clínicos.

Se realizó un estudio farmacocinético con Lecigon que incluyó a 11 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Las reacciones adversas consideradas asociadas con Lecigon fueron dolor de cabeza, náuseas y mareos. No se informaron reacciones adversas graves en este estudio de 2 días. No se consideró que se asociaran reacciones adversas con la bomba durante la administración de Lecigon.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento, el dispositivo y las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento observadas en los ensayos clínicos y durante el uso postcomercialización de levodopa/carbidopa gel intestinal y levodopa/carbidopa/entacapona oral se resumen a continuación en la Tabla 1 mediante sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Para levodopa/carbidopa/entacapona oral, las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se han recopilado a partir de ensayos clínicos doble ciego y los datos recopilados durante el uso postcomercialización de entacapona para la terapia de combinación con levodopa/inhibidor de la DDC.

**Tabla 1. Datos sobre reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización de levodopa/carbidopa gel intestinal y levodopa/carbidopa/entacapona oral.**

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)	No conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
<b>Reacciones adversas medicamentosas</b>					
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto urinario				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Leucopenia, Trombocitopenia		Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmune					Reacción anafiláctica

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)	No conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Pérdida de peso	Aumento del nivel de aminoácidos (aumento de ácido metilmalónico), Hiperhomocisteinemia en sangre, Descenso del apetito, Aumento de peso, Deficiencia de vitamina B6, Deficiencia de vitamina B12			
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, Depresión, Insomnio	Sueños anormales, Agitación, Estado de confusión, Alucinaciones, Comportamiento impulsivo, Trastornos psicóticos, Ataques de sueño, Trastornos del sueño	Suicidio consumado, Desorientación, Euforia, Miedos, Incremento de la libido (ver sección 4.4), Intento de suicidio/comportamiento suicida	Pensamientos anormales	Síndrome de desregulación de dopamina <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Discinesia, Enfermedad de Parkinson/ Exacerbación de parkinsonismo (por ejemplo, bradicinesia)	Mareos, Disonía, Dolor de cabeza, Hipostesia, Fenómeno On-off, Parestesia, Polineuropatía, Somnolencia, Síncope, Temblores, Hipercinesia	Ataxia, Convulsiones		Síndrome neuroléptico maligno, Trastorno de memoria, Demencia
Trastornos oculares		Visión borrosa	Glaucoma de ángulo estrecho, Blefarospasmo, Diplopía, Neuropatía isquémica óptica		

<b>Clasificación MedDRA por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1000)</b>	<b>No conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)</b>
Trastornos cardíacos		Ritmo cardíaco irregular, Cardiopatía isquémica diferente de infarto de miocardio (por ejemplo angina pectoris)	Palpitaciones, Infarto de miocardio		
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	Hipertensión, Hipotensión	Flebitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, Dolor orofaríngeo, Aspiración neumonía	Disfonía	Respiración anormal	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Estreñimiento, Diarrea	Distensión abdominal, Dolor abdominal, Malestar abdominal, Boca seca, Disgeusia, Dispepsia, Disfagia, Flatulencia, Vómitos	Colitis, Hemorragia gastrointestinal, Hipersalivación	Bruxismo, Glosodinia, Hipo, Decoloración salival	
Trastornos hepato biliares			Prueba de función hepática anormal		Hepatitis con elementos principalmente colestáticos
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo		Dermatitis de contacto, Hiperhidrosis, Prurito, Erupción	Alopecia, Eritema, Urticaria, Decoloración de la piel, pelo, uñas y sudor	Melanoma maligno (ver sección 4.3), Angioedema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en músculos y tejidos, y dolor musculoesquelético	Artralgia, Espasmos musculares, Dolor de cuello			Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia	Incontinencia urinaria, Retención urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo	

<b>Clasificación MedDRA por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1000)</b>	<b>No conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)</b>
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración		Astenia, Dolor de pecho, Fatiga, Alteración de la marcha, Dolor, Edema periférico	Malestar		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Caídas				
<b>Reacciones adversas relativas a dispositivos y procedimientos</b>					
Infecciones e infestaciones	Infección postoperatoria de herida	Celulitis en el lugar de incisión, Infección post-procedimental	Absceso postoperatorio		Sepsis
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Malestar abdominal, Dolor abdominal superior, Peritonitis, Neumoperitoneo	Bezoar, Colitis isquémica, Isquemia gastrointestinal, Obstrucción gastrointestinal, Pancreatitis, Hemorragia del intestino delgado, Úlcera del intestino delgado, Perforación del intestino grueso, Invaginación		Perforación gástrica, Perforación gastrointestinal, , Isquemia del intestino delgado, Perforación del intestino delgado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Excesivo tejido de granulación				
Trastornos generales y problemas en el lugar de la administración	Complicaciones en la inserción del dispositivo <sup>b</sup>	Dislocación del dispositivo, Oclusión del dispositivo			

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)	No conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Eritema en el lugar de la incisión, Liberación Post-procedimental, Dolor procedimental, Reacción en el lugar del procedimiento	Complicación del estoma gastrointestinal Dolor en el lugar de incisión, Íleo post procedimental, Complicación post-procedimental, Malestar post-procedimental, Hemorragia post-procedimental			

<sup>a</sup> El síndrome de desregulación de la dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que se observa en algunos pacientes tratados con levodopa/carbidopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de uso indebido del fármaco dopaminérgico por encima de las dosis adecuadas para controlar los síntomas motores, que en algunos casos puede dar lugar a discinesias graves (ver sección 4.4).

<sup>b</sup> La complicación de la inserción del dispositivo fue la reacción adversa notificada con frecuencia tanto para la sonda nasoyeyunal como para el PEG-J. Esta reacción adversa se notificó junto con una o más de las siguientes reacciones adversas para la sonda nasoyeyunal: dolor orofaríngeo, distensión abdominal, dolor abdominal, malestar abdominal, dolor, irritación de garganta, lesión gastrointestinal, hemorragia esofágica, ansiedad, disfagia y vómitos. Para el PEG-J, esta reacción adversa se notificó junto con una o más de las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, malestar abdominal, distensión abdominal, flatulencia o neumoperitoneo. Otras reacciones adversas que se notificaron conjuntamente con la complicación de la inserción del dispositivo incluyeron malestar abdominal, úlcera duodenal, hemorragia, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, neumoperitoneo y úlcera en el intestino delgado.

La dislocación de la sonda intestinal hacia atrás en el estómago o una obstrucción del dispositivo conduce a la reaparición de las fluctuaciones motoras.

Se han observado las siguientes reacciones adversas adicionales con levodopa/carbidopa oral y se han clasificado como raras (≥1/10.000 a <1/1000): anemia hemolítica, trismo, síndrome de Horner, midriasis, crisis oculogíricas y púrpura de Henoch-Schönlein. Las siguientes reacciones adversas adicionales se han notificado como muy raras (<1/10.000): agranulocitosis.

#### *Valores de laboratorio:*

Se han comunicado las siguientes anomalías de laboratorio con el tratamiento con levodopa/carbidopa: nitrógeno ureico elevado, fosfatasas alcalinas, S-AST, S-ALT, LDH, bilirrubina, azúcar en sangre, creatinina, ácido úrico, prueba de Coomb positiva y niveles reducidos de hemoglobina y hematocrito. Se han reportado leucocitos, bacterias y sangre en la orina.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La introducción de entacapona a un tratamiento existente con levodopa/inhibidor de la DDC puede provocar un aumento inicial de la actividad dopaminérgica (por ejemplo, discinesia, náuseas y vómitos). La reducción de la dosis de levodopa reduce la gravedad y la frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas.

#### *Trastornos del control de impulsos*



En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/u otras terapias dopaminérgicas que contengan levodopa, incluido Lecigon, pueden producirse ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, atracones y alimentación compulsiva (ver sección 4.4).

#### *Somnolencia y ataques repentinos de sueño*

La entacapona en combinación con levodopa se ha asociado con somnolencia y ataques de sueño repentinos en pacientes con enfermedad de Parkinson. Por tanto, se debe tener precaución al conducir y utilizar máquinas (ver secciones 4.4 y 4.7).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

Los síntomas clínicos más prominentes de la sobredosis con levodopa/carbidopa son distonía y discinesia. Los blefaroespasmos pueden ser un signo temprano de sobredosis. La piridoxina no contrarresta los efectos de Lecigon. Se debe realizar una monitorización electrocardiográfica y observar al paciente cuidadosamente para detectar el desarrollo de arritmias cardíacas. Si es necesario, se debe administrar una terapia antiarrítmica adecuada. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente haya tomado otros medicamentos junto con este medicamento. Se desconoce el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis. Los datos incluyen casos aislados de sobredosis, en los que la dosis diaria más alta notificada de levodopa y entacapona oral ha sido de al menos 10.000 mg y 40.000 mg, respectivamente. Los síntomas y signos agudos en estos casos incluyeron agitación, confusión, coma, bradicardia, taquicardia ventricular, respiración de Cheyne-Stokes, decoloración de la piel, lengua y conjuntiva y orina decolorada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antiparkinsonianos, dopa y derivados de la dopa, código ATC: N04BA03

#### Mecanismo de acción

Lecigon es una combinación de levodopa, carbidopa monohidrato y entacapona (proporción 4:1:4) en un gel para perfusión intestinal continua en los estados avanzados de la enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras graves e hiperkinesia/discinesia.

Según el conocimiento actual, los síntomas de la enfermedad de Parkinson están relacionados con la falta de dopamina en el cuerpo estriado. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La levodopa, precursor metabólico de la dopamina, atraviesa la barrera hematoencefálica y alivia los síntomas de la enfermedad. Dado que la levodopa se metaboliza ampliamente de forma periférica en los tejidos, sólo una pequeña proporción de la dosis administrada llega al sistema nervioso central cuando se administra sin inhibidores de las enzimas metabólicas.

La carbidopa es un inhibidor de la DDC periférica que reduce el metabolismo periférico de la levodopa a dopamina, lo que hace que el cerebro disponga de más levodopa. Cuando se reduce la descarboxilación de levodopa mediante la coadministración de un inhibidor de la DDC, se puede utilizar una dosis más baja de levodopa y se puede reducir la incidencia de eventos adversos como náuseas.

Cuando la descarboxilasa se inhibe con un inhibidor de la DDC, la COMT se convierte en la vía metabólica periférica dominante. La entacapona es un inhibidor de la COMT reversible, específico y de acción principalmente periférica diseñado para la coadministración con levodopa. La entacapona reduce el aclaramiento de levodopa de la sangre, lo que resulta en un aumento del AUC en el perfil farmacocinético de la levodopa. En consecuencia, la respuesta clínica de la levodopa se prolonga. La infusión intestinal de dosis probadas individualmente de Lecigon mantiene la concentración plasmática de levodopa a un nivel uniforme dentro de una ventana terapéutica individual.

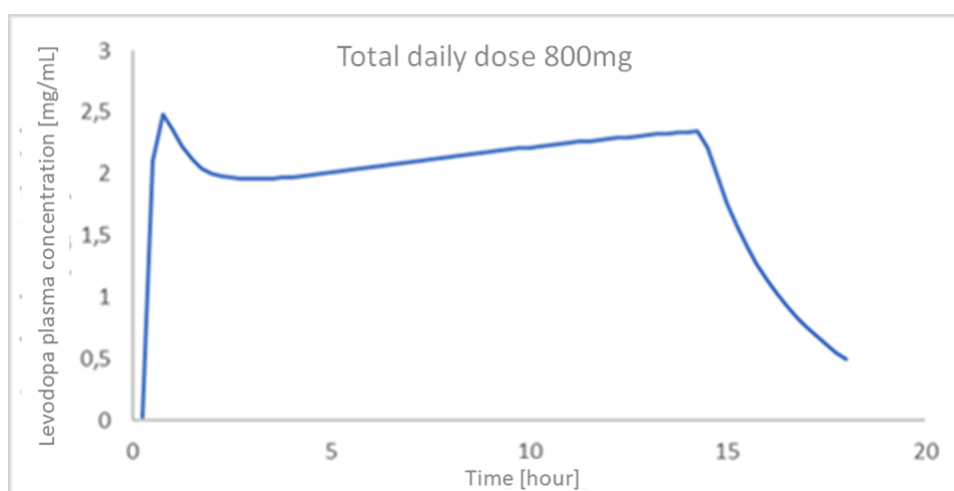
## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Lecigon se administra a través de una sonda insertada directamente en el duodeno o en el yeyuno superior. Existen importantes variaciones inter e intraindividuales en la absorción de levodopa, carbidopa y entacapona. Tanto la levodopa como la entacapona se absorben y eliminan rápidamente. La carbidopa se absorbe y se elimina un poco más lentamente que la levodopa. Las comidas ricas en grandes aminoácidos neutros pueden retrasar y reducir la absorción de levodopa. Los alimentos no afectan significativamente la absorción de entacapona.

En un ensayo clínico (n=11) abierto aleatorizado con diseño cruzado, que incluyó Duodopa como comparador, la administración intestinal de Lecigon condujo rápidamente a niveles plasmáticos terapéuticos de levodopa. Se mantuvieron niveles de levodopa comparables durante la perfusión de Lecigon y Duodopa, y se observó una concentración plasmática de levodopa que aumentaba gradualmente durante el día para Lecigon en relación con Duodopa. Lecigon tuvo una mayor biodisponibilidad de levodopa estadísticamente significativa en comparación con Duodopa calculada durante la perfusión,  $AUC_{0-14h}/dosis$  (ratio: 1,38; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,26-1,51). Después de la finalización de la infusión, los niveles de levodopa disminuyeron rápidamente. La variabilidad de las concentraciones plasmáticas de levodopa en el individuo fue pequeña (13,8%) dentro del intervalo de 3 a 14 horas después del inicio de la perfusión de Lecigon.

En la Figura 1 se muestra un ejemplo del perfil de concentración plasmática/tiempo esperado con una dosis de mantenimiento constante. Si es necesario, es posible utilizar múltiples dosis de mantenimiento por día/período de 24 horas (descrito en la sección 4.2 Posología).



**Figura 1:** Ejemplo de perfil de concentración plasmática/tiempo de levodopa para una dosis diaria total de 800 mg de levodopa con dosis matutina (176 mg) y dosis de mantenimiento continua (45 mg/h) durante el día. (Simulación a partir de un modelo farmacocinético poblacional).

### Distribución

El volumen de distribución de levodopa (0,36 a 1,6 l/kg) y entacapona (0,27 l/kg) en estado estacionario es relativamente pequeño, mientras que no se dispone de datos para la carbidopa.

La levodopa se une a las proteínas plasmáticas en un grado bajo (aproximadamente 10 a 30%) y la carbidopa se une aproximadamente al 36%, mientras que la entacapona se une en gran medida (aproximadamente el 98%), principalmente a la albúmina sérica. En concentraciones terapéuticas, entacapona no interfiere con otros principios activos altamente unidos a proteínas (por ejemplo, warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona o diazepam), ni se ve alterado significativamente por ninguno de estos fármacos en concentraciones terapéuticas o superiores.

### Biotransformación y eliminación

La levodopa se metaboliza en gran medida en diferentes metabolitos: la descarboxilación con dopadecarboxilasa (DDC) y la O-metilación con COMT son las principales vías metabólicas.

La carbidopa se metaboliza en dos metabolitos principales que se eliminan principalmente en la orina como glucurónidos o compuestos no conjugados. La carbidopa inalterada representa el 30% de la excreción urinaria total.

La entacapona se metaboliza casi por completo, y los metabolitos se excretan por la orina (10-20%) y la bilis/heces (80-90%). La vía metabólica primaria es la glucuronidación de entacapona y su metabolito activo, el isómero cis. El isómero cis representa aproximadamente el 5% de la cantidad total en plasma.

El aclaramiento total está dentro del rango de 0,55-1,38 l/kg/hora para la levodopa y aproximadamente 0,70 l / kg / hora para la entacapona. La semivida es de 0,6 a 1,3 horas para la levodopa, de 2 a 3 horas para la carbidopa y de 0,4 a 0,7 horas para la entacapona cuando se administra por separado. La vida media estimada de la levodopa durante el tratamiento con Lecigon fue de 2,0 horas.

Los datos de estudios in vitro con preparaciones de microsomas de hígado humano indican que la entacapona inhibe el citocromo P450 2C9 ( $IC_{50} \sim 4 \mu M$ ). La entacapona mostró poca o ninguna inhibición de otros tipos de isoenzimas P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19).

### Poblaciones especiales

#### *Edad*

Cuando se administra levodopa sin carbidopa ni entacapona, la absorción de levodopa es mayor y la eliminación más lenta en los ancianos que en los más jóvenes. Sin embargo, tras la administración de levodopa en combinación con carbidopa, la absorción de levodopa es similar entre sujetos ancianos y jóvenes, pero el AUC es todavía 1,5 veces mayor en ancianos debido a la disminución relacionada con la edad en la actividad y el aclaramiento de DDC. No hay diferencias significativas en el AUC para la carbidopa o entacapona entre sujetos más jóvenes (45-64 años) y ancianos (65-75 años).

#### *Género*

La biodisponibilidad de la levodopa es significativamente mayor en mujeres que en hombres, incluso en presencia de entacapona. Esta diferencia se debe principalmente a la diferencia de peso corporal. No hay diferencia entre sexos con respecto a la biodisponibilidad de carbidopa o entacapona.

#### *Insuficiencia hepática*

El metabolismo de entacapona se ralentiza en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh de clases A y B), lo que conduce a un aumento de la concentración plasmática de entacapona tanto en la fase de absorción como en la de eliminación (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4). No existen estudios farmacocinéticos específicos de levodopa y carbidopa en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, se recomienda que Lecigon se administre con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Lecigon no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave; ver sección 4.3.

#### *Insuficiencia renal*

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de entacapona. No existen estudios farmacocinéticos específicos de levodopa y carbidopa en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda que la

titulación de la dosis se realice con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben tratamiento de diálisis (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios convencionales de levodopa, carbidopa y entacapona, investigados solos o en combinación, con respecto a la farmacología de seguridad, toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no revelaron ningún riesgo particular para los seres humanos.

En estudios de toxicidad general con dosis repetidas de entacapona, se pensó que la anemia probablemente se debía a la capacidad de la entacapona para formar quelatos con hierro. En relación con la toxicidad reproductiva de la entacapona, se observó una disminución del peso fetal y un desarrollo esquelético ligeramente retrasado en conejos a niveles de exposición sistémica dentro del rango terapéutico.

Tanto la levodopa como las combinaciones de carbidopa y levodopa han causado malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

La hidrazina es un producto de degradación de la carbidopa. En estudios con animales, la hidrazina mostró una notable toxicidad sistémica, particularmente por exposición por inhalación. Estos estudios informaron que la hidrazina es hepatotóxica, tiene toxicidad sobre el SNC (aunque no se describe después del tratamiento oral) y es genotóxica y cancerígena (ver también sección 4.4).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Carmelosa sódico

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

26 semanas

Cartucho abierto: Usar inmediatamente. El medicamento se puede utilizar hasta 24 horas después de sacarlo de la nevera. La bomba dosificadora con cartucho instalado se puede llevar cerca del cuerpo durante 16 horas. Durante el tratamiento nocturno, la bomba no debe usarse junto al cuerpo, pero puede, por ejemplo, mantenerse en la mesita de noche. Deseche cualquier porción no utilizada después de 24 horas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las instrucciones de conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

47 ml de gel en cartucho de polipropileno. El extremo ancho está sellado con un tapón de émbolo de caucho de poliisopreno y la abertura del conector de salida ENFit está sellada con un tapón de polipropileno.

Envase de 7 cartuchos.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los cartuchos son de un solo uso. No reutilizar un cartucho abierto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LobSor Pharmaceuticals AB

Kålsängsgränd 10 D

SE-753 19 Uppsala, Suecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

86.092

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Octubre 2021

Fecha de la última renovación: Septiembre 2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).