

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 21

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 20 mg levodopa, 5 mg carbidopamonohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon.

47 ml (1 cassette) bevat 940 mg levodopa, 235 mg carbidopamonohydraat en 940 mg entacapon.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

1 ml gel bevat 3,5 mg natrium (1 cassette bevat 166 mg natrium).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel voor intestinaal gebruik.

Gele of geel-rode ondoorzichtige viskeuze gel.

pH: 4,5-5,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van gevorderde levodopa-responsieve ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyperkinesie of dyskinesie wanneer beschikbare orale combinaties van geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson geen bevredigend resultaat gegeven hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor intestinaal gebruik (zie rubriek 6.6). De dosis moet worden getitreerd om de optimale klinische respons bij de individuele patiënt te bereiken, wat bestaat uit het maximaliseren van de functionele ON-tijd tijdens de dag door het minimaliseren van het aantal en de duur van de OFF-periodes (bradykinesie) en het minimaliseren van de ON-tijd met ernstige dyskinesie.

De totale dagelijkse dosis Lecigon is samengesteld uit drie individueel aangepaste doses: de ochtendbolusdosis, de continue onderhoudsdosis en extra bolusdoses. De behandeling blijft gewoonlijk beperkt tot de periode dat de patiënt wakker is. Indien medisch noodzakelijk kan Lecigon

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 21

tot 24 uur per dag worden gebruikt. De maximaal aanbevolen dosering per dag is 100 ml (wat overeenkomt met 2000 mg levodopa, 500 mg carbidopamonohydraat en 2000 mg entacapon, zie ook rubriek 4.4).

Tijdens de onderhoudsdosis ziet het plasmaconcentratie/tijdsprofiel van levodopa er iets anders uit, met een geleidelijk toenemende concentratie levodopa in plasma gedurende de loop van de dag dan eerder werd waargenomen met intestinale gel met alleen levodopa/carbidopa. Een voorbeeld van een plasmaconcentratie/tijdsprofiel tijdens het gebruik van Lecigon is te vinden in rubriek 5.2. Indien de individuele behoefte bestaat, kan de pomp worden voorgeprogrammeerd om maximaal drie onderhoudsdoses te bieden gedurende de dag/24-uursperiode. In geval van dyskinesie later op de dag, kunnen reducties van 10–20% midden op de dag relevant zijn. Alle onderhoudsdoses dienen te worden getitreerd tot het gewenste klinische effect is bereikt.

De functie met meerdere onderhoudsdoses kan ook nuttig zijn, bijvoorbeeld bij patiënten met persistente dyskinesie of stijfheid met een terugkerende behoefte aan extra doses later op de dag, of voor patiënten met een 24-uursbehandeling die een vermindering van de onderhoudsdosis nodig hebben gedurende de nacht.

Ochtenddos

De ochtenddos wordt toegediend via de pomp om snel de therapeutische spiegel te bereiken (in 30 minuten). De dosis wordt aangepast in stappen van 0,1 ml (2 mg). De totale ochtenddos bedraagt doorgaans 5-10 ml, hetgeen overeenstemt met 100-200 mg levodopa. De totale ochtenddos mag niet meer dan 15 ml (300 mg levodopa) bedragen.

Continue onderhoudsdosis

De continue onderhoudsdosis wordt door de pomp toegediend om de therapeutische spiegel constant te houden. De onderhoudsdosis is aanpasbaar in stappen van 2 mg/uur (0,1 ml/uur). De onderhoudsdosis bedraagt doorgaans 0,7-5,0 ml/uur (15-100 mg levodopa/uur). De maximaal aanbevolen dagelijkse dosering is 100 ml (2000 mg levodopa).

Extra bolusdoses

Extra doses kunnen indien nodig gegeven worden, als de patiënt hypokinetisch wordt. De extra dosis bedraagt gewoonlijk minder dan 3 ml, maar wordt individueel ingesteld. Een verhoging van de continue onderhoudsdosis moet worden overwogen indien er vaker dan 5 maal per dag behoefte is aan een extra dosis.

Titratie tijdens transitie van levodopa/carbidopa naar Lecigon

Lecigon bevat entacapon, wat de werkzaamheid van levodopa verbetert. Het kan daarom nodig zijn om de totale dagelijks inname van Lecigon te verminderen met, gemiddeld, 20–35% vergeleken met de eerdere dosis levodopa en carbidopa van de patiënt zonder catechol-O-methyl transferase (COMT)-remmers. Omdat het effect van entacapon op levodopa dosisafhankelijk is, wordt er een grotere dosisreductie verwacht bij patiënten met een hoge dosis.

De instelling voor de initiële dosis wordt gebaseerd op de dagelijkse levodopa-inname van de patiënt. De grootte van de ochtenddos dient overeen te komen met de eerdere ochtenddos van levodopa om zo snel mogelijk een therapeutische plasmaconcentratie te bereiken, plus het volume dat nodig is om de sonde te vullen. De continue onderhoudsdosis moet worden gebaseerd op de dagelijkse levodopa-inname van de patiënt (exclusief de ochtenddos) en aanvankelijk worden gereduceerd tot

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 21

65% van de eerdere dagelijkse levodopa-inname. De doses moeten vervolgens geleidelijk aan worden getitreerd op basis van klinische symptomen totdat het gewenste effect wordt bereikt.

Voorbeeld van instelling van initiële dosis voorafgaand aan titratie:

Eerdere totale dagelijkse dosis levodopa: 1360 mg

Eerdere ochtenddosering levodopa: 100 mg

Eerdere dagelijkse levodopa-inname (exclusief de ochtenddosering): 1260 mg/dag

Ochtenddosering: 100 mg

Komt overeen met een volume van: 100 mg / 20 mg/ml = 5 ml

Totale ochtenddosering: 5 ml + 3 ml (volume om de sonde te vullen) = 8 ml

Continue onderhoudsdosering: 1260 mg/dag

Continue onderhoudsdosering verminderd tot 65%: 1260 mg/dag x 0,65 = 819 mg/dag

Inname per uur (berekend op basis van 16 uur toediening per dag): 819 mg / 16 uur = 51 mg/uur

Komt overeen met een stroomsnelheid per uur van: 51 mg/uur / 20 mg/ml = 2,5–2,6 ml/uur

Titratie tijdens transitie van levodopa/benserazide naar Lecigon

Entacapon verhoogt de biologische beschikbaarheid van levodopa uit standaardpreparaten van levodopa/benserazide iets meer (5–10%) dan uit standaardpreparaten van levodopa/carbidopa. De transitie van levodopa/benserazide naar Lecigon is niet onderzocht.

Titratie tijdens transitie van levodopa/carbidopa/entacapon naar Lecigon

De instelling voor de initiële dosis wordt gebaseerd op de dagelijkse levodopa-inname van de patiënt. De initiële grootte van de ochtenddosering dient overeen te komen met de eerdere ochtendinname van levodopa plus het volume dat nodig is om de sonde te vullen. De continue onderhoudsdosering wordt 1:1 geconverteerd en is gebaseerd op de dagelijkse levodopa-inname van de patiënt (exclusief de ochtenddosering). De doses moeten vervolgens geleidelijk aan worden getitreerd op basis van klinische symptomen totdat het gewenste effect wordt bereikt.

De transitie van combinatietherapie met levodopa/DDC-remmer/tolcapon naar Lecigon is niet onderzocht.

Transitie van behandeling met combinatietherapie met levodopa/carbidopa en een dopamine-agonist naar Lecigon

Bij de transitie van behandeling met een dopamine-agonist naar monotherapie met Lecigon moet rekening gehouden worden met het risico van onthoudingsverschijnselen van de dopamine-agonist en abrupt staken van de dopamine-agonist dient te worden voorkomen.

Controle van de behandeling

Na de initiële titratie worden de ochtenddosering en de onderhoudsdosering gedurende een aantal weken verder bijgesteld.

Lecigon wordt aanvankelijk gegeven als monotherapie. Indien nodig kunnen andere antiparkinson-geneesmiddelen gelijktijdig worden genomen (zie ook rubriek 4.3 en 4.5 voor gelijktijdige behandeling van de ziekte van Parkinson). Indien behandeling met andere antiparkinson-geneesmiddelen wordt gestaakt of gewijzigd, kan het nodig zijn om de doses van Lecigon aan te passen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 21

Een plotselinge achteruitgang van de behandelingsrespons met terugkerende motorische fluctuaties is waarschijnlijk het gevolg van dislocatie van de sonde van het duodenum/jejunum naar de maag. De locatie van de sonde moet worden bepaald door middel van röntgen. Indien de plaatsing onjuist is, moet het uiteinde van de sonde teruggeplaatst worden in het duodenum/proximale jejunum.

Behandeling in verband met dementie

In geval van verdachte of vastgestelde dementie en verminderde drempel van verwardheid mag de pomp alleen door een zorgverlener of een verzorger worden gehanteerd.

Misbruik van het geneesmiddel

Voor het geval dat er misbruik van het geneesmiddel wordt vermoed, is de pomp die met Lecigon gebruikt wordt (Crono LECIG) voorzien van een vergrendelfunctie. Deze functie voorkomt dat de patiënt zelf de pompinstellingen kan aanpassen.

Speciale patiëntgroepen

Pediatrie patiënten

Er is geen relevant gebruik van Lecigon bij kinderen voor de indicatie van gevorderde ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyper-/dyskinesie.

Oudere patiënten

Er is aanzienlijke ervaring in het gebruik van levodopa/carbidopa/entacapon bij oudere patiënten. Doses voor alle patiënten, waaronder de oudere populatie, worden individueel aangepast door middel van titratie.

Leverinsufficiëntie

De dosering van Lecigon wordt individueel aangepast door middel van titratie tot de dosis die een optimale werkzaamheid biedt (wat overeenkomt met individueel geoptimaliseerde plasmablootstelling aan levodopa, carbidopa en entacapon). Zodoende wordt er rekening gehouden met eventuele effecten van leverinsufficiëntie op de blootstelling aan levodopa, carbidopa en entacapon in de dosistitratie. Er zijn geen studies naar de farmacokinetiek van carbidopa en levodopa bij patiënten met leverinsufficiëntie. De eliminatie van entacapon is verminderd bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Daarom wordt aangeraden voorzichtig te zijn met dosistitratie bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Het kan nodig zijn de dosis te verlagen (zie rubriek 5.2). Lecigon mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Nierinsufficiëntie

De dosering van Lecigon wordt individueel aangepast door middel van titratie tot de dosis die een optimale werkzaamheid biedt (wat overeenkomt met individueel geoptimaliseerde plasmablootstelling aan levodopa, carbidopa en entacapon). Zodoende wordt er rekening gehouden met eventuele effecten van nierinsufficiëntie op de blootstelling aan levodopa, carbidopa en entacapon in de dosistitratie. Nierinsufficiëntie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van entacapon. Er zijn geen specifieke studies naar de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom wordt aangeraden voorzichtig te zijn met dosistitratie bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, inclusief patiënten die dialysebehandeling ontvangen (zie rubriek 5.2).

Onderbreken van behandeling

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 21

Behandeling met Lecigon kan op elk moment worden onderbroken door de sonde te verwijderen en de wond te laten genezen.

Patiënten dienen nauwgezet geobserveerd te worden wanneer een abrupte verlaging van de dosis of het staken van de Lecigon-behandeling noodzakelijk is, in het bijzonder wanneer de patiënt antipsychotica toegediend krijgt (zie rubriek 4.4).

Indien de behandeling wordt gestaakt, moet de patiënt een alternatieve behandeling ontvangen.

Wijze van toediening

Lecigon is een gel voor continue intestinale toediening (afgegeven in het duodenum of proximale jejunum). Uitsluitend pomp Crono LECIG (CE 0476) mag worden gebruikt voor de toediening van Lecigon. **Een handleiding met instructies voor het gebruik van de draagbare pomp is bij de pomp bijgeleverd.**

Een tijdelijke naso-duodenale/naso-jejunale sonde zou overwogen moeten worden om te bepalen hoe de patiënt reageert op de behandelingsmethode voordat een permanente percutane endoscopische gastrostomie met jejunale (PEG-J) sonde wordt geplaatst. In gevallen waarin de arts denkt dat deze beoordeling niet nodig is, kan worden afgezien van de naso-jejunale-testfase en kan de behandeling meteen gestart worden met plaatsing van de PEG-J.

Voor langdurige toediening dient de gel met een draagbare pomp te worden toegediend, rechtstreeks in het duodenum of proximale jejunum via een permanente sonde, geplaatst via percutane endoscopische gastrostomie met een externe transabdominale sonde en een interne intestinale sonde. Als alternatief kan een radiologische gastro-jejunostomie overwogen worden, wanneer percutane endoscopische gastrostomie niet mogelijk is, om welke reden dan ook. De operatie en de dosisaanpassingen dienen uitgevoerd te worden in samenwerking met een neurologische kliniek.

Cassette vervangen

Wanneer een nieuwe cassette gebruikt gaat worden, moet deze aangesloten worden op de draagbare pomp en het systeem moet gekoppeld worden aan de sonde voor toediening, volgens de aangegeven instructies.

De cassette is uitsluitend voor eenmalig gebruik en mag niet langer dan 24 uur gebruikt worden. De doseerpomp met de geplaatste cassette kan tot 16 uur lang dicht op het lichaam gedragen worden. Tijdens behandeling in de nacht mag de pomp niet direct op het lichaam worden gedragen, maar kan deze bijvoorbeeld op het nachtkastje worden gelegd.

Na opening mag een cassette tot op de volgende dag worden gebruikt, d.w.z. tot maximaal 24 uur na de eerste opening. De cassette moet na 24 uur gebruik of als deze leeg is worden verwijderd, welke van de twee het eerst optreedt.

De gel kan enigszins gelig/rood worden aan het einde van de houdbaarheidstermijn. Dit heeft geen invloed op de concentratie van het geneesmiddel of op de werkzaamheid van de behandeling.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nauwekamerhoekglaucoom.
- Ernstig hartfalen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 21

- Ernstige hartaritmie.
- Acute hersenbloeding.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Toediening van niet-selectieve MAO-remmers en selectieve MAO type A-remmers zijn gecontra-indiceerd voor gebruik in combinatie met Lecigon. Met deze remmers moet minstens twee weken voorafgaand aan de behandeling met Lecigon worden gestopt. Lecigon mag gelijktijdig worden toegediend met een MAO-remmer die selectief is voor MAO type B (bijv. selegiline hydrochloride) volgens de dosering aanbevolen door de fabrikant (zie rubriek 4.5).
- Omstandigheden waarin adrenerge middelen gecontra-indiceerd zijn, bijvoorbeeld feochromocytoom, hyperthyroïdie en syndroom van Cushing.
- Eerder maligne neurolepticasyndroom (NMS) en/of niet-traumatische rbdomyolyse.
- Verdachte ongediagnosticeerde huidlaesies of een voorgeschiedenis van melanoom (levodopa kan maligne melanoom activeren).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lecigon wordt niet aanbevolen voor de behandeling van medicamenteuze extrapyramidale reacties.

Lecigon moet met veel voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met ischemische hartaandoeningen, ernstige cardiovasculaire of pulmonaire ziekten, astma bronchiale, renale, hepatische, of endocriene stoornissen, of een voorgeschiedenis van maagzweren of convulsies.

Bij patiënten met een achtergrond van myocardiaal infarct die residuele atriale nodale of ventriculaire aritmieën hebben, moet de hartfunctie zeer nauwkeurig gevolgd worden tijdens de periode van de initiële dosis aanpassing.

Alle patiënten die met Lecigon worden behandeld, moeten zorgvuldig geobserveerd worden in verband met mentale veranderingen, depressie met zelfmoordneigingen en andere ernstige gedragsveranderingen. Patiënten met een psychose, nu of in het verleden, moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Gelijktijdige toediening van antipsychotica met dopamine-receptor-blokkerende eigenschappen, in het bijzonder D₂-receptor-antagonisten, moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd en de patiënt moet zorgvuldig geobserveerd worden op verlies van het antiparkinson-effect of verslechtering van de symptomen van de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.5).

Lecigon mag voorzichtig toegediend worden aan patiënten met chronisch openkamerhoekglaucoom indien de intra-oculaire druk goed onder controle is en de patiënt zorgvuldig gecontroleerd wordt op veranderingen van de intra-oculaire druk.

Lecigon kan orthostatische hypotensie veroorzaken. Daarom moet Lecigon weloverwogen gegeven worden aan patiënten die reeds andere geneesmiddelen nemen die orthostatische hypotensie kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.5).

De werkzame stoffen in Lecigon zijn in verband gebracht met slaperigheid en episoden van plotselinge slaapaanvallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij autorijden en het gebruik van machines (zie rubriek 4.7 en 4.8).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 21

Een symptoomcomplex dat lijkt op het Neuroleptisch Malignant Syndroom (NMS), met inbegrip van spierstijfheid, verhoogde lichaamstemperatuur, mentale veranderingen (bijvoorbeeld onrust, verwarring, coma) en een verhoging van het serumcreatine-fosfokinasegehalte, werd waargenomen wanneer antiparkinson-geneesmiddelen plots gestaakt werden. Rbdomyolyse als gevolg van NMS of ernstige dyskinesieën werden zelden gezien bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Sinds entacapon is geïntroduceerd op de markt, zijn er geïsoleerde gevallen van NMS gemeld, met name na abrupte dosisvermindering of het staken van entacapon en overige gelijktijdig toegediende dopaminerge geneesmiddelen. Patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd wanneer de dosis Lecigon wordt verminderd of wanneer de behandeling abrupt wordt gestaakt, met name indien de patiënt eveneens anti-psychotica/neuroleptica krijgt.

Patiënten dienen regelmatig gemonitord te worden op de ontwikkeling van stoornissen in de impulscontrole. Patiënten en verzorgers dienen er bewust van gemaakt te worden dat symptomen van stoornissen in de impulscontrole waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgaven of aankopen doen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge behandelingen die levodopa bevatten, inclusief Lecigon. Herziening van de behandeling wordt aanbevolen als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat patiënten met de ziekte van Parkinson een verhoogd risico hebben om een melanoom te ontwikkelen in vergelijking met de algemene populatie. Het is onduidelijk of het waargenomen verhoogde risico kwam door de ziekte van Parkinson of andere factoren, zoals geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Daarom worden patiënten en zorgverleners geadviseerd om regelmatig te controleren op melanomen bij het gebruik van Lecigon. Idealiter zou er periodiek huidonderzoek uitgevoerd moeten worden door een gekwalificeerd persoon (bijv. een dermatoloog).

Als volledige narcose vereist is, kan de Lecigon-behandeling voortgezet worden zolang de patiënt vloeistoffen en geneesmiddelen via de mond mag innemen. Als de behandeling tijdelijk gestopt dient te worden, dan kan Lecigon met dezelfde dosis als voorheen opnieuw gestart worden zodra de patiënt oraal vloeistoffen mag innemen.

Het kan nodig zijn om de dosis Lecigon te verminderen om levodopa-geïnduceerde dyskinesie te voorkomen.

Periodieke evaluatie van de hepatische-, hematopoëtische-, cardiovasculaire- en nierfunctie is aanbevolen tijdens langdurige behandeling met Lecigon.

Lecigon bevat hydrazine, een afbraakproduct van carbidopa, dat genotoxisch en mogelijk carcinogeen is. De aanbevolen dagelijkse dosis Lecigon bedraagt 46 ml (overeenkomend met 1,6 mg hydrazine/dag) en de maximaal aanbevolen dagelijkse dosering van Lecigon is 100 ml (overeenkomend met maximaal 3,5 mg hydrazine/dag). De klinische betekenis van deze blootstelling aan hydrazine is niet bekend.

Eerder chirurgisch ingrijpen in het bovenste gedeelte van het abdomen kan moeilijkheden veroorzaken bij het uitvoeren van gastrostomie of jejunostomie.

Gerapporteerde complicaties voor levodopa/carbidopa uit klinische studies en uit post-marketinggegevens, omvatten abces, bezoar, ileus, erosie/zweer op de implantatieplaats, intestinale

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 21

bloeding, intestinale ischemie, intestinale obstructie, darmperforatie, darminvaginatie, pancreatitis, peritonitis, pneumonie (waaronder aspiratiepneumonie), pneumoperitoneum, postoperatieve wondinfectie en sepsis. Bezoars zijn samengebalde massa's van onverteerd materiaal (zoals niet-verteerde vezels van groente of fruit) in de ingewanden. Een bezoar rond het uiteinde van de jejunale sonde kan leiden tot een intestinale obstructie of darminvaginatie. Vaak worden bezoars aangetroffen in de maag, maar ze kunnen ook elders in de darmen worden aangetroffen. Buikpijn kan een symptoom zijn van bovengenoemde complicaties. Sommige van deze gebeurtenissen kunnen ernstige gevolgen hebben, zoals een chirurgische ingreep of overlijden. Patiënten moet worden aangeraden hun arts te informeren wanneer zij last hebben van de symptomen die gepaard gaan met de bovenstaande gebeurtenissen.

Een verminderde bekwaamheid in het hanteren van het systeem (pomp, sondeverbindingen) kan tot complicaties leiden. In dergelijke gevallen moet een zorgverlener (bijv. een verpleegster, verzorgster of naast familielid) de patiënt assisteren.

Een plotse of graduele verslechtering van de bradykinesie kan wijzen op een verstopping van het sondesysteem om welke reden dan ook en dient onderzocht te worden.

Gewichtsafname is geassocieerd met de werkzame stoffen in Lecigon en verzorgers moeten zich daarom bewust zijn van gewichtsafname. Controle van het gewicht wordt aanbevolen om ernstig gewichtsverlies te voorkomen. Dit geldt in het bijzonder voor patiënten met diarree. Voor patiënten met diarree wordt aanbevolen om het gewicht op te volgen om mogelijke overmatige gewichtsafname te voorkomen. Langdurige of aanhoudende diarree die optreedt tijdens het gebruik van entacapon kan een teken zijn van colitis. In geval van langdurige of aanhoudende diarree dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt en moet passende medische behandeling en onderzoek worden overwogen.

Waar nodig moet vervanging van Lecigon met ofwel levodopa en een DDC-remmer zonder entacapon of overige dopaminerge therapie langzaam worden uitgevoerd. Een verhoging van de dosis levodopa kan nodig zijn.

Voor patiënten met progressieve anorexie, asthenie en gewichtsverlies binnen een relatief korte tijd, kan een algemeen medisch onderzoek inclusief een leverfunctietest worden overwogen.

Levodopa/carbidopa kan een vals-positief resultaat geven na bepaling van ketonurie in de urine met een teststrip, en deze reactie wordt niet gewijzigd door het koken van het urinemonster. Het gebruik van glucose-oxidasemethoden kan vals-negatieve resultaten voor glucosurie geven.

Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die leidt tot overmatig gebruik van het geneesmiddel en die is waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met levodopa/carbidopa. Voor aanvang van de behandeling, moeten patiënten en zorgverleners worden gewaarschuwd voor het mogelijke risico op het ontwikkelen van DDS (zie ook rubriek 4.8).

Voor het geval dat er misbruik van het geneesmiddel wordt vermoed, is de pomp die met Lecigon gebruikt wordt (Crono LECIG) voorzien van een vergrendelfunctie.

Polyneuropathie werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met Duodopa (levodopa/carbidopa gel voor intestinaal gebruik). Voordat de behandeling met Lecigon wordt gestart, moeten patiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 21

worden beoordeeld op een voorgeschiedenis of tekenen van polyneuropathie en bekende risicofactoren, en periodiek daarna.

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml. Elke cassette bevat 166 mg natrium, overeenkomend met 8,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met Lecigon. De onderstaande interacties zijn bekend van combinaties met levodopa/carbidopa en entacapon/levodopa/carbidopa.

Voorzichtigheid moet betracht worden bij gelijktijdige toediening van Lecigon en de volgende geneesmiddelen:

Antihypertensiva

Symptomatische posturale hypotensie deed zich voor wanneer combinaties van levodopa en een decarboxylaseremmer werden toegevoegd aan de behandeling van patiënten die reeds antihypertensiva toegediend kregen. Een dosisaanpassing van het antihypertensivum kan nodig zijn.

Antidepressiva

Toediening van niet-selectieve MAO-remmers en selectieve MAO type A-remmers zijn gecontra-indiceerd voor gebruik in combinatie met Lecigon. De behandeling met deze remmers moet minstens twee weken voorafgaand aan de behandeling met Lecigon worden gestopt (zie rubriek 4.3).

Er werden zelden bijwerkingen vastgesteld, met inbegrip van hypertensie en dyskinesie, als resultaat van gelijktijdige toediening van tricyclische antidepressiva en carbidopa/levodopa-preparaten.

Er is een significant aantal patiënten met de ziekte van Parkinson behandeld met de combinatie van levodopa, carbidopa, entacapon en tricyclische antidepressiva waarbij geen farmacodynamische interacties zijn waargenomen. Er moet echter voorzichtigheid betracht worden bij het gelijktijdige gebruik van antidepressiva en Lecigon.

Anticholinergica

Door anticholinergica met levodopa te combineren kan een synergistische werking ten aanzien van de vermindering van tremors ontstaan. Een gecombineerd gebruik kan echter abnormale, onvrijwillige bewegingen verergeren. Anticholinergica kunnen de effecten van levodopa verminderen door de absorptie te vertragen. Een aanpassing van de dosis Lecigon kan nodig zijn.

Overige antiparkinson-geneesmiddelen

Lecigon mag gelijktijdig worden gebruikt met een MAO-remmer die selectief is voor MAO type B (bijv. selegiline hydrochloride) volgens de aanbevolen dosering. Gelijktijdig gebruik van selegiline en levodopa/carbidopa is in verband gebracht met ernstige orthostatische hypotensie. Een verlaging van de dosis Lecigon kan daarom nodig zijn bij het toevoegen van een selectieve MAO-B-remmer.

Amantadine en dopamine-agonisten zoals piribedil hebben een synergistisch effect in combinatie met levodopa en kunnen levodopa-gerelateerde bijwerkingen verhogen. Een aanpassing van de dosis Lecigon kan nodig zijn.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 21

Andere geneesmiddelen

Dopamine-receptor-antagonisten (sommige antipsychotica, bijv. fenothiazine, butyrofenonen en risperidon, en anti-emetica, bijv. metoclopramide), benzodiazepinen, isoniazide, fenytoïne en papaverine kunnen het therapeutisch effect van levodopa verminderen. Patiënten die deze geneesmiddelen nemen in combinatie met Lecigon dienen zorgvuldig geobserveerd te worden inzake het verlies van therapeutische respons.

Sympathicomimetica kunnen de cardiovasculaire bijwerkingen gerelateerd aan levodopa verhogen.

Levodopa vormt een chelaat met ijzer in het maag-darmkanaal, wat leidt tot een verminderde absorptie van levodopa. Tussen het gebruik van Lecigon en het innemen van orale ijzerpreparaten moet daarom minimaal 2–3 uur verstrijken. Het ijzerpreparaat kan bijvoorbeeld rond bedtijd worden ingenomen als de patiënt de pomp 's nachts niet gebruikt.

Vanwege de affiniteit van entacapon voor P450 2C9 *in vitro* (zie rubriek 5.2) kan Lecigon geneesmiddelen beïnvloeden waarvan het metabolisme afhankelijk is van dit iso-enzym, zoals S-warfarine. In een interactieonderzoek met gezonde vrijwilligers veranderde entacapon echter niet de plasmaspiegels van S-warfarine, terwijl de oppervlakte onder de curve (AUC) voor R-warfarine gemiddeld toenam met 18% (90% betrouwbaarheidsinterval: 11–26%). De INR-waarden namen gemiddeld toe met 13% (90% betrouwbaarheidsinterval: 6–19 %). Een INR-controle wordt daarom aanbevolen wanneer behandeling met Lecigon is geïnitieerd voor patiënten die warfarine ontvangen.

Het effect van toediening van antacida en Lecigon op de biologische beschikbaarheid van levodopa is niet onderzocht.

Wisselwerking met voedsel

Aangezien levodopa competitief is met bepaalde aminozuren, kan de absorptie van levodopa bij patiënten die een proteïnerijk dieet volgen, verstoord raken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van levodopa/carbidopa/entacapon bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken van de afzonderlijke stoffen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Lecigon wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken, tenzij de voordelen voor de moeder groter zijn dan de potentiële risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Levodopa en mogelijk ook levodopametabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. Er bestaan bewijzen dat borstvoeding tijdens de behandeling met levodopa onderdrukt wordt.

Het is niet bekend of carbidopa en entacapon of de metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek bleek uitscheiding van carbidopa en entacapon in de moedermelk, maar het is niet bekend of dit ook bij de mens het geval is.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 21

Er is onvoldoende informatie over de effecten van levodopa/carbidopa/entacapon of de metaboliëten daarvan bij pasgeborenen/zuigelingen. Borstvoeding moet daarom worden vermeden tijdens behandeling met Lecigon.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid waargenomen tijdens preklinische onderzoeken met carbidopa, levodopa of entacapon als afzonderlijke stoffen. Er zijn bij dieren geen vruchtbaarheidsonderzoeken met de combinatie van levodopa, carbidopa en entacapon uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lecigon heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Levodopa, carbidopa en entacapon kunnen orthostatische hypotensie en duizeligheid veroorzaken. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht tijdens het autorijden en het bedienen van machines.

Patiënten die worden behandeld met Lecigon en die slaperigheid en/of plotse slaapepisoden ondervinden, mogen niet autorijden of activiteiten ondernemen waarbij door een verminderde alertheid zichzelf of andere personen risico lopen op ernstige verwondingen of overlijden (bijv. bedienen van machines) totdat deze periodieke episoden van slaperigheid verholpen zijn, zie ook rubriek 4.4 en 4.8.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het verwachte veiligheidsprofiel voor Lecigon is gebaseerd op beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken en post-marketingervaring van gel voor intestinaal gebruik met levodopa/carbidopa en orale levodopa/carbidopa/entacapon.

Tot geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die vaak optreden bij gel voor intestinaal gebruik met levodopa/carbidopa en die daardoor kunnen optreden met Lecigon behoren misselijkheid en dyskinesie. Systeem- en proceduregerelateerde bijwerkingen die vaak voorkomen bij gel voor intestinaal gebruik met levodopa/carbidopa en daardoor kunnen optreden met Lecigon zijn buikpijn, complicaties van het aanbrengen van de sonde, overmatig granulatieweefsel, erytheem van de incisieplaats, postoperatieve wondinfectie, postprocedurele afscheiding, proceduregerelateerde pijn en reactie op de incisieplaats. De meeste van deze bijwerkingen werden aan het begin van de onderzoeken, na de percutane endoscopische gastrostomieprocedure gemeld en traden op tijdens de eerste 28 dagen.

De meest gemelde bijwerkingen met orale levodopa/carbidopa/entacapon zijn dyskinesie (komt voor bij ongeveer 19% van de patiënten); gastrointestinale symptomen waaronder misselijkheid en diarree (komt respectievelijk voor bij ongeveer 15% en 12% van de patiënten); spier- en bindweefselaandoeningen (komt voor bij ongeveer 12% van de patiënten); en onschuldige bruine verkleuring van de urine (chromaturie) (komt voor bij ongeveer 10% van de patiënten). Ernstige bijwerkingen voor gastrointestinale bloedingen (komt soms voor) en angio-oedeem (komt zelden voor) zijn geïdentificeerd tijdens klinisch onderzoek met orale levodopa/carbidopa/entacapon of entacapon in combinatie met levodopa en een DDC-remmer.

Ernstige hepatitis met voornamelijk cholestatische elementen, rbdomyolyse en maligne neurolepticasyndroom kan optreden bij orale levodopa/carbidopa/entacapon, hoewel er tijdens klinische onderzoeken geen gevallen zijn geïdentificeerd.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 21

Er is een farmacokinetisch onderzoek naar Lecigon uitgevoerd bij 11 patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson. Bijwerkingen die in verband werden gebracht met Lecigon waren hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld in dit 2-daagse onderzoek. Er werden geen bijwerkingen in verband gebracht met de pomp tijdens het toedienen van Lecigon.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen gerelateerd aan het geneesmiddel, systeemgerelateerde en proceduregerelateerde bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinisch onderzoek en tijdens postmarketinggebruik van gel voor intestinaal gebruik met levodopa/carbidopa en orale levodopa/carbidopa/entacapon staan hieronder vermeld in tabel 1, geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

Voor orale levodopa/carbidopa/entacapon is de lijst met bijwerkingen in tabel 1 samengesteld uit dubbelblinde klinische onderzoeken en gegevens die verzameld zijn tijdens het postmarketinggebruik van entacapon voor combinatietherapie met levodopa en een DDC-remmer.

Tabel 1. Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring van intestinale gel met levodopa/carbidopa en/of orale levodopa/carbidopa/entacapon.

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<u>Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen</u>					
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfecties				
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie		Agranulocytose
Immuunsysteem-aandoeningen					Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtsverlies	Verhoogd aminozuurgehalte (methylmalonzuur verhoogd), verhoogd homocysteïne in het bloed, verminderde eetlust, gewichtstoename, gebrek aan vitamine B6, gebrek aan vitamine B12			

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 21

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Psychische stoornissen	Angststoornis, depressie, slapeloosheid	Nachtmerries, agitatie, verwardheid, hallucinaties, stoornissen in de impulscontrole, psychotische aandoeningen, slaapaanvallen, slaapstoornissen	Geslaagde zelfmoord, desoriëntatie, euforie, angst, verhoogd libido (zie rubriek 4.4) poging tot zelfmoord/ suïcidaal gedrag	Abnormale gedachten	Dopaminedysregulatiesyndroom ^a
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie, ziekte van Parkinson/verergering van parkinsonisme (bijv. bradykinesie)	Duizeligheid, dystonie, hoofdpijn, hypoesthesie, on-off-fenomeen, paresthesie, polyneuropathie, slaperigheid, syncope, tremor, hyperkinesie	Ataxie, convulsies		Maligne neurolepticasyndroom, geheugenstoornis, dementie
Oogaandoeningen		Wazig zien	Gesloten-kamerhoek-glaucoom, blefarospasme, diplopie, ischemische optische neuropathie		
Hartaandoeningen		Onregelmatige hartslag, ischemische hartaandoening anders dan myocardinfarct (bijv. angina pectoris)	Hartkloppingen, myocardinfarct		
Bloedvataandoeningen	Orthostatische hypotensie	Hypertensie, hypotensie	Flebitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu, orofaryngeale pijn, aspiratiepneumonie	Dysfonie	Abnormaal ademhalingspatroon	

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 21

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid, obstipatie, diarree	Abdominale distensie, buikpijn, ongemakkelijk gevoel in de buik, droge mond, dysgeusie, dyspepsie, dysfagie, flatulentie, braken	Colitis, gastro-intestinale bloedingen, speekselvloed	Tandenknarsen, glosso-dynie, hikken, verkleurd speeksel	
Lever- en gal-aandoeningen			Afwijkende resultaten van leverfunctietest		Hepatitis met voornamelijk cholestatische elementen
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Contactdermatitis, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag	Alopecia, erytheem, urticaria, verkleuring van huid, haar, nagels en zweet	Maligne melanoom (zie rubriek 4.3), angio-oedeem	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Pijn in spieren en weefsels en musculoskeletale pijn	Artralgie, spierspasmen, nekpijn			Rabdomyolyse
Nier- en urineweg aandoeningen	Chromaturie	Urine-incontinentie, urineretentie			
Voortplantingsstelsel- en borst aandoeningen				Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, pijn op de borst, vermoeidheid, loopstoornis, pijn, perifeer oedeem	Malaise		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vallen				
<u>Systeemgerelateerde en proceduregerelateerde bijwerkingen</u>					
Infecties en parasitaire aandoeningen	Postoperatieve wondinfectie	Incisieplaats cellulitis, postprocedurele infectie	Postoperatief abces		Sepsis

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg waterdrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 21

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Buikpijn	Ongemakkelijk gevoel in de buik, pijn in de bovenbuik, peritonitis, pneumoperitoneum	Bezoar, ischemische colitis, gastro-intestinale ischemie, gastro-intestinale obstructie, pancreatitis, bloeding in de dunne darm, zweren in de dunne darm, perforatie van de dikke darm, darminvaginatie		Maagperforatie, gastro-intestinale perforatie, ischemie van de dunne darm, perforatie van de dunne darm
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Overmatig granulatieweefsel				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Complicaties van systeem inbrengen ^b	Systeemdilatatie, systeemocclusie			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Erytheem op de incisieplaats, postprocedurele afscheiding, procedurele pijn, reacties op de procedureplaats	Complicatie aan gastro-intestinaal stoma, pijn op de incisieplaats, postoperatieve ileus, postprocedurele complicatie, postprocedureel ongemak, postprocedurele bloeding			

^a Dopaminedysregulatiesyndroom (DDS) is een verslavende aandoening die is waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met levodopa/carbidopa. Deze patiënten laten een compulsief patroon van misbruik van dopaminerge geneesmiddelen zien, in een hogere dosis dan die nodig is voor controle van motorische symptomen en dat in sommige gevallen kan leiden tot een ernstige vorm van dyskinesie (zie rubriek 4.4).

^b Complicatie bij het inbrengen van het systeem was een vaak gemelde bijwerking voor zowel de naso-jejunaal sonde als de PEG-J. Deze bijwerking werd gelijktijdig gemeld met 1 of meer van de volgende bijwerkingen voor de naso-jejunaal sonde: orofaryngeale pijn, opgezette buik, buikpijn, buikklachten, pijn, irritatie van de keel, maagdarmlletsel, slokdarmbloeding, angst, dysfagie en braken.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 16 van 21

Deze bijwerking werd gelijktijdig gemeld met één of meer van de volgende bijwerkingen voor de PEG-J: buikpijn, buikklachten, opgezette buik, flatulentie, of pneumoperitoneum. Andere bijwerkingen die gelijktijdig werden gemeld met complicaties bij het inbrengen van het systeem waren, buikklachten, ulcus duodeni, bloeding, erosieve duodenitis, erosieve gastritis, gastro-intestinale bloedingen, peritonitis, pneumoperitoneum, zweren in de dunne darm.

Dislocatie van de intestinale sonde naar de maag of een verstopping van het systeem leidt tot terugkeer van de motorische fluctuaties.

De volgende aanvullende bijwerkingen zijn waargenomen bij orale levodopa/carbidopa en zijn geclassificeerd als zelden voorkomend ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): hemolytische anemie, trismus, syndroom van Horner, mydriase, oculogyrische crisis en Henoch-Schönleinpurpura. De volgende aanvullende bijwerking is gemeld als zeer zelden voorkomend ($< 1/10.000$): agranulocytose.

Laboratoriumwaarden:

De volgende afwijkende laboratoriumresultaten werden vastgesteld bij behandeling met levodopa/carbidopa: verhoogd gehalte ureum-stikstof, alkalische fosfatase, S-ASAT, S-ALAT, LDH, bilirubine, bloedsuiker, creatinine, urinezuur en positieve antiglobulinetest, en verminderde hemoglobine- en hematocrietwaarden. Leukocyten, bacteriën en bloed in de urine werden gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De introductie van entacapon bij een bestaande behandeling met levodopa en een DDC-remmer kan leiden tot een initiële verhoging van dopaminerge activiteit (bijv. dyskinesie, misselijkheid en braken). Verminderen van de dosis levodopa vermindert de ernst en frequentie van deze dopaminerge reacties.

Stoornissen in de impulscontrole

Compulsief gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig uitgaven en aankopen doen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten behandeld met dopamine-agonisten en/of andere dopaminerge therapieën die levodopa bevatten, waaronder Lecigon (zie rubriek 4.4).

Slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen

Entacapon in combinatie met levodopa is in verband gebracht met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij autorijden en het gebruik van machines (zie rubriek 4.4 en 4.7).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De meest prominente klinische symptomen van overdosering met levodopa/carbidopa zijn dystonie en dyskinesie. Blefarospasmen kunnen een vroeg signaal van overdosering zijn. Pyridoxine heft de effecten van Lecigon niet op. Elektrocardiografische monitoring dient gebruikt te worden en de patiënt moet zorgvuldig geobserveerd worden omtrent de ontwikkeling van hartaritmieën. Indien nodig, kan een passende antiaritmie-behandeling worden toegediend. De mogelijkheid dat de patiënt tegelijk met

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 17 van 21

Lecigon andere geneesmiddelen ingenomen heeft, moet in overweging genomen worden. De waarde van dialyse bij de behandeling van overdosering is niet bekend.

De gegevens omvatten geïsoleerde gevallen van overdosering, waarbij de hoogste gemelde dagelijkse dosering van orale levodopa en entacapon minimaal respectievelijk 10.000 mg en 40.000 mg was.

Acute symptomen en tekenen in deze gevallen omvatten: agitatie, verwarring, coma, bradycardie, ventriculaire tachycardie, Cheyne-Stokesademhaling, verkleuring van de huid, tong en conjunctiva, en verkleurde urine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: behandeling van de ziekte van Parkinson, dopa en dopaderivaten, ATC-code: N04BA03

Werkingsmechanisme

Lecigon is een combinatie van levodopa, carbidopamonohydraat en entacapon (ratio 4:1:4) in een gel voor continue intestinale infusie bij gevorderde ziekte van Parkinson met ernstige motorische fluctuaties en hyperkinesie/dyskinesie.

Volgens de huidige kennis zijn de symptomen van de ziekte van Parkinson gerelateerd aan een gebrek aan dopamine in het corpus striatum. Dopamine passeert de bloed-hersenbarrière niet.

Levodopa, een metabole precursor van dopamine passeert de bloed-hersenbarrière en verlicht de symptomen van de ziekte. Aangezien levodopa uitgebreid perifeer gemetaboliseerd wordt in weefsels, bereikt slechts een klein gedeelte van de gegeven dosis het centrale zenuwstelsel wanneer levodopa wordt toegediend zonder metabole enzymremmers.

Carbidopa is een perifere DDC-remmer die het perifere metabolisme van levodopa tot dopamine vermindert en daardoor meer levodopa beschikbaar maakt voor de hersenen. Wanneer de decarboxylatie van levodopa is verminderd door gelijktijdige toediening van een DDC-remmer, kan een lagere dosis levodopa worden gebruikt en de incidentie van bijwerkingen zoals misselijkheid worden verminderd.

Wanneer decarboxylase wordt geremd met een DDC-remmer, wordt COMT de dominante perifere metabole route. Entacapon is een reversibele, specifieke en voornamelijk perifeer functionerende COMT-remmer ontworpen voor gelijktijdige toediening met levodopa. Entacapon vermindert de klaring van levodopa uit het bloed, wat leidt tot een toegenomen AUC in het farmacokinetische profiel van levodopa. Als consequentie hiervan wordt de klinische respons van levodopa verlengd.

Intestinale infusie van geïndividualiseerde doses van Lecigon houdt de plasmaconcentratie van levodopa op een gelijkmatig niveau binnen het individueel therapeutisch venster.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lecigon wordt toegediend via een sonde die rechtstreeks in het duodenum of het bovenste deel van het jejunum is ingebracht. Er bestaan grote inter- en intraindividuele variaties in de absorptie van levodopa, carbidopa en entacapon. Zowel levodopa als entacapon worden snel geabsorbeerd en

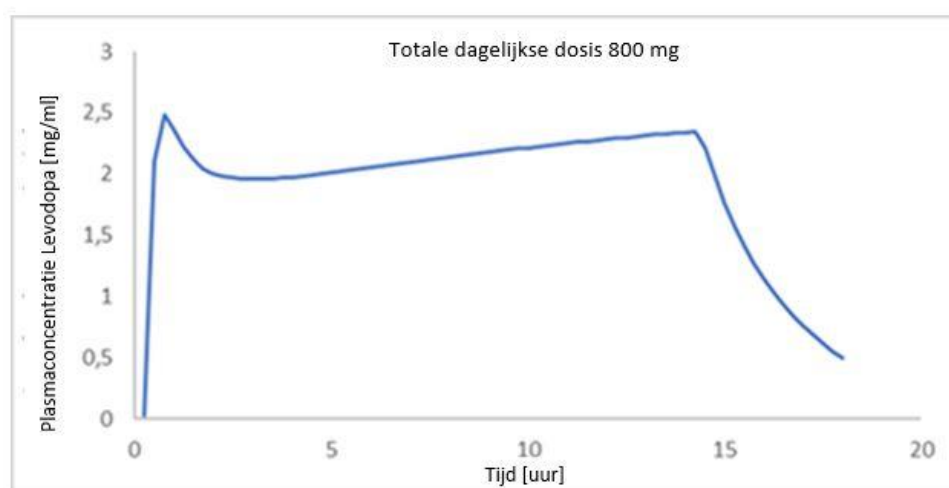
Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 18 van 21

geëlimineerd. Carbidopa wordt iets langzamer geabsorbeerd en geëlimineerd dan levodopa. Maaltijden die rijk zijn aan grote neutrale aminozuren kunnen de absorptie van levodopa vertragen en verminderen. Voedsel heeft geen significant effect op de absorptie van entacapon.

In een open-label, gerandomiseerd klinisch cross-overonderzoek (n=11) met Duodopa als vergelijk, leidde de intestinale toediening van Lecigon snel tot therapeutische plasmaspiegels van levodopa. Er werden vergelijkbare levodopaspiegels behouden tijdens de infusie voor zowel Lecigon als Duodopa, maar een geleidelijk toenemende plasmaconcentratie van levodopa werd waargenomen gedurende de dag voor Lecigon ten opzichte van Duodopa. Lecigon had een statistisch significant hogere biologische beschikbaarheid van levodopa vergeleken met Duodopa berekend tijdens de infusie, AUC_{0-14u} /dosis (ratio: 1,38; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,26-1,51). Nadat de infusie was voltooid, namen de levodopaspiegels snel af. De variabiliteit van de plasmaconcentraties van levodopa binnen de persoon was klein (13,8%) binnen de 3 tot 14-uursinterval na de start van de infusie met Lecigon.

Een voorbeeld van het verwachte plasmaconcentratie/tijdprofiel met een constante onderhoudsdosis wordt getoond in afbeelding 1. Indien nodig is het mogelijk om meerdere onderhoudsdoses per dag/24-uursperiode te gebruiken (zoals beschreven in rubriek 4.2).



Afbeelding 1: Voorbeeld van plasmaconcentratie/tijdprofiel van levodopa voor een totale dagelijkse dosis van 800 mg levodopa met een ochtenddosis (176 mg) en continue onderhoudsdosis (45 mg/u) gedurende de dag. (Simulatie uit een populatie-PK-model)

Distributie

Het distributievolume voor zowel levodopa (0,36–1,6 l/kg) en entacapon (0,27 l/kg) bij steady-state is relatief klein, terwijl gegevens voor carbidopa niet beschikbaar zijn.

Levodopa wordt in lage mate aan plasma-eiwitten gebonden (ongeveer 10–30%) en carbidopa is gebonden aan ongeveer 36%, terwijl entacapon in sterke mate wordt gebonden (ongeveer 98%), voornamelijk aan serumalbumine. Bij therapeutische concentraties interfereert entacapon niet met andere werkzame stoffen die sterk aan eiwit binden (bijv. warfarine, salicylzuur, fenylbutazon of diazepam), en het effect wordt eveneens niet significant verminderd door één van deze geneesmiddelen bij de therapeutische concentratie of bij hogere concentraties.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 19 van 21

Biotransformatie en eliminatie

Levodopa wordt grotendeels gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten: decarboxylatie met dopadecarboxylase (DDC) en O-methylering met COMT zijn de belangrijkste metabole routes.

Carbidopa wordt gemetaboliseerd tot twee hoofdmethylmetabolieten die primair worden geëlimineerd in de urine als glucuroniden of ongeconjugeerde verbindingen. Onveranderde carbidopa vormt 30% van de totale uitscheiding in de urine.

Entacapon wordt bijna geheel gemetaboliseerd en de metabolieten worden uitgescheiden via de urine (10–20%) en via gal/feces (80–90%). De primaire metabole route is glucuronidatie van entacapon en de actieve metaboliet ervan, cis-isomeer. Het cis-isomeer vormt ongeveer 5% van de totale hoeveelheid in plasma.

De totale klaring valt binnen het bereik 0,55–1,38 l/kg/uur voor levodopa en ongeveer 0,70 l/kg/uur voor entacapon. De halfwaardetijd bedraagt 0,6–1,3 uur voor levodopa, 2–3 uur voor carbidopa en 0,4–0,7 uur voor entacapon wanneer deze stoffen afzonderlijk gegeven worden. De gemiddelde halfwaardetijd voor levodopa tijdens behandeling met Lecigon bedroeg 2,0 uur.

Gegevens uit in vitro-onderzoek met menselijke levermicrosoompreparaten geeft aan dat entacapon cytochroom P450 2C9 (IC₅₀ ~ 4 µM) remt. Entacapon vertoonde weinig of geen remming van andere soorten P450-isoenzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A en CYP2C19).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Wanneer levodopa wordt toegediend zonder carbidopa en entacapon, is de absorptie van levodopa hoger en de eliminatie langzamer bij ouderen dan bij jongere proefpersonen. Na toediening van levodopa in combinatie met carbidopa is de absorptie van levodopa echter gelijkwaardig tussen ouderen en jonge proefpersonen, maar de AUC is nog steeds 1,5 maal hoger bij ouderen vanwege leeftijdsgerelateerde afname van de DDC-activiteit en klaring. Er zijn geen significante verschillen in AUC voor carbidopa of entacapon tussen jongere (45–64 jaar) en oudere (65–75 jaar) proefpersonen.

Geslacht

De biologische beschikbaarheid van levodopa is significant hoger bij vrouwen dan bij mannen, zelfs in de aanwezigheid van entacapon. Dit verschil komt voornamelijk door het verschil in lichaamsgewicht. Er is geen verschil tussen vrouwen en mannen wat betreft de biologische beschikbaarheid van carbidopa of entacapon.

Leverinsufficiëntie

Het metabolisme van entacapon is langzamer bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pughklasse A en B), wat leidt tot een toegenomen plasmaconcentratie van entacapon in zowel de absorptiefase als de eliminatiefase (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4). Er zijn geen specifieke studies naar de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er wordt echter aangeraden voorzichtig te zijn met toediening van Lecigon bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Lecigon mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, zie rubriek 4.3.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 20 van 21

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van entacapon. Er zijn geen specifieke studies naar de farmacokinetiek van levodopa en carbidopa bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom wordt aangeraden voorzichtig te werk te gaan bij dosistitratie voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, inclusief patiënten die dialysebehandeling ontvangen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit conventionele onderzoeken van levodopa, carbidopa en entacapon, alleen of in combinatie onderzocht, naar farmacologische veiligheid, algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit bleken geen bijzondere risico's voor de mens.

Bij onderzoeken naar de algemene toxiciteit met herhaalde doses entacapon, werd anemie waarschijnlijk veroorzaakt doordat entacapon chelaat kan vormen met ijzer. Wat betreft de reproductietoxiciteit van entacapon zijn lager foetaal gewicht en enigszins vertraagde ontwikkeling van het skelet waargenomen bij konijnen bij systemische blootstellingsniveaus binnen het therapeutische bereik.

Zowel levodopa alleen als combinaties van carbidopa en levodopa veroorzaakten viscerale en skeletmisvormingen bij konijnen.

Hydrazine is een afbraakproduct van carbidopa. Hydrazine vertoonde opvallende systemische toxiciteit in dierstudies, in het bijzonder bij blootstelling via inademing. Deze studies lieten zien dat hydrazine hepatotoxisch, toxisch voor het centrale zenuwstelsel (hoewel dit niet beschreven is na orale behandeling), genotoxisch en carcinogeen is (zie ook rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carmellosenatrium
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

26 weken

Geopende cassette: Onmiddellijk gebruiken. Het product kan tot 24 uur worden gebruikt als het uit de koelkast is. De doseerpomp met de geplaatste cassette kan tot 16 uur lang dicht op het lichaam gedragen worden. Tijdens behandeling in de nacht mag de pomp niet direct op het lichaam worden gedragen, maar kan deze bijvoorbeeld op het nachtkastje worden gelegd. Gooi elke ongebruikte dosering weg.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Lecigon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml gel voor intestinaal gebruik	SE/H/1986/001 RVG 126934	
20 mg levodopa, 5 mg carbidopa monohydraat (equivalent aan 4,6 mg watervrij carbidopa) en 20 mg entacapon		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 21 van 21

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Gekoeld bewaren en transporteren (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

47 ml gel in cassette van polypropyleen. Het brede uiteinde is afgedicht met een plunjerstop van polyisopreenrubber en de opening van het ENFit aansluitstuk is afgedicht met een stop van polypropyleen.

Doos met 7 cassettes.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De cassettes zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Gebruik een geopende cassette niet opnieuw. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LobSor Pharmaceuticals AB
Kålsängsgränd 10 D
SE-753 19 Uppsala,
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126934.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2020
Datum van laatste verlenging: 5 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 6.4 en 9: 7 oktober 2023.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2023-10	Authorisation	Case manager: AO	Rev. 50	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------------	----------------	---------------------