

Duodopa®

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Levodopa, Carbidopa als Carbidopa-Monohydrat

Hilfsstoffe

Carmellose-Natrium (entsprechend 277.4 mg Natrium pro 100 ml Kasette), gereinigtes Wasser

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

100 ml Gel zur intestinalen Anwendung enthalten 2000 mg Levodopa und 463 mg Carbidopa als Carbidopa-Monohydrat.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung der fortgeschrittenen, Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt haben.

Ein positiver Test der klinischen Reaktion auf Duodopa, verabreicht über eine temporäre Nasoduodenalsonde, ist erforderlich, bevor eine Dauersonde gelegt wird.

Dosierung/Anwendung

Duodopa ist ein Gel zur kontinuierlichen intestinalen Anwendung.

Eine temporäre Nasoduodenalsonde sollte zunächst verwendet werden um herauszufinden, ob der Patient auf diese Art der Behandlung positiv reagiert und um die Dosis anzupassen, bevor die Behandlung mit einer Dauersonde begonnen wird.

Bei einer Langzeitanwendung sollte das Gel mit einer tragbaren Pumpe direkt in das Duodenum oder obere Jejunum über eine Dauersonde verabreicht werden, die mittels einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie, mit einer äusseren Transabdominalsonde und einer inneren Intestinalsonde gelegt wird (PEG-J Sonde). Alternativ kann eine radiologische Gastrojejunostomie in Erwägung gezogen werden, wenn die perkutane endoskopische Gastrostomie nicht angebracht ist. Das Festlegen der transabdominalen Öffnung und der Dosiseinstellungen sollte in Zusammenarbeit mit einer neurologischen Klinik erfolgen.

Die Dosis sollte für eine optimale klinische Reaktion jedes einzelnen Patienten angepasst werden, das bedeutet, Maximierung der funktionalen «ON»-Phase während des Tages durch Minimierung der

Anzahl und Dauer der «OFF»-Episoden (Bradykinesie) und Minimierung der «ON»-Phase mit behindernder Dyskinesie (siehe Empfehlungen unter *Dosierung*).

Duodopa sollte zu Beginn als Monotherapie angewendet werden. Wenn es erforderlich ist, können andere Arzneimittel für die Behandlung der Parkinson-Krankheit zusammen mit Duodopa angewendet werden. Für die Verabreichung von Duodopa sollte nur die CADD-Legacy 1400-Pumpe (CE markiert) verwendet werden. *Ein Handbuch mit Anweisungen für die Handhabung der tragbaren Pumpe wird zusammen mit der Pumpe geliefert.*

Die Behandlung mit Duodopa mit einer Dauersonde kann jederzeit beendet werden; hierfür wird die Sonde entfernt und die Wunde kann verheilen. Die Behandlung sollte dann mit oralen Arzneimitteln fortgeführt werden, einschliesslich Levodopa/Carbidopa.

Übliche Dosierung

Die gesamte Tagesdosis von Duodopa besteht aus drei individuell eingestellten Dosen: Der morgendlichen Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und den Extra-Bolusdosen, verabreicht über einen Zeitraum von etwa 16 Stunden.

Morgendosis: Die morgendliche Bolusdosis wird mittels der Pumpe verabreicht, um schnell die therapeutische Dosishöhe zu erreichen (innerhalb von 10 – 30 Minuten). Die Dosis sollte auf der Grundlage der vorhergehenden morgendlichen Levodopa-Dosis des Patienten + des Volumens zum Befüllen der Sonde festgelegt werden. Die gesamte Morgendosis beträgt gewöhnlich 5-10 ml, was 100-200 mg Levodopa entspricht. Die gesamte Morgendosis sollte 15 ml (300 mg Levodopa) nicht übersteigen.

Kontinuierliche Erhaltungsdosis: Die Erhaltungsdosis kann in Schritten von 2 mg/Stunde (0,1 ml/Stunde) angepasst werden. Die Dosis sollte entsprechend der vorhergehenden täglichen Einnahme von Levodopa berechnet werden. Wenn zusätzliche Arzneimittel abgesetzt werden, muss die Duodopa-Dosis angepasst werden. Die kontinuierliche Erhaltungsdosis wird individuell eingestellt. Sie sollte innerhalb eines Bereichs von 1-10 ml/Stunde (20-200 mg Levodopa/Stunde) liegen und beträgt gewöhnlich 2-6 ml/Stunde (40-120 mg Levodopa/Stunde). In Ausnahmefällen ist möglicherweise eine höhere Dosis erforderlich.

Beispiel:

Tägliche Dosis von Levodopa in Form von Duodopa: 1640 mg/Tag

Morgendliche Bolusdosis: 140 mg = 7 ml (ausschliesslich des Volumens zum Befüllen der Intestinalsonde)

Kontinuierliche Erhaltungsdosis: 1500 mg/Tag

1500 mg/Tag: 20 mg/ml = 75 ml Duodopa pro Tag

Die Einnahme wird über 16 Stunden berechnet. 75 ml/16 Stunden = 4,7 ml/Stunde.

Extra-Bolusdosen: Falls erforderlich zu verabreichen, wenn der Patient im Verlaufe des Tages hypokinetisch wird. Die Extradosis sollte individuell eingestellt werden, sie liegt normalerweise zwischen 0,5 – 2,0 ml. In seltenen Fällen ist möglicherweise eine höhere Dosis erforderlich. Wenn es notwendig ist, mehr als 5-mal täglich eine Extra-Bolusdosis zu verabreichen, dann sollte die Erhaltungsdosis erhöht werden.

Nach Einstellen der Anfangsdosis sollten in den nächsten Wochen Feinadjustierungen der morgendlichen Bolusdosis, der Erhaltungsdosis und der Extra-Bolusdosen durchgeführt werden.

Wenn es medizinisch gerechtfertigt ist, kann Duodopa während der Nacht verabreicht werden.

Überwachung der Behandlung

Eine plötzliche Verschlechterung der Behandlungsreaktion mit wieder auftretenden motorischen Fluktuationen sollte zu der Annahme führen, dass der distale Teil der Sonde sich vom Duodenum/oberen Jejunum in den Magen verschoben hat. Die Lage der Sonde sollte mittels einer Röntgenaufnahme festgestellt und das Ende der Sonde wieder im Duodenum/oberen Jejunum positioniert werden.

Dosisanpassung oder Abbruch der Behandlung

Patienten sollten, falls eine plötzliche Reduzierung der Dosis erforderlich wird oder wenn es notwendig ist, die Behandlung mit Duodopa abzubrechen, sorgfältig überwacht werden; dies ist insbesondere bei Patienten erforderlich, die Antipsychotika erhalten (siehe auch Kapitel «*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen*»).

Handhabung bei Demenz

Im Falle einer *vermuteten* oder *diagnostizierten* Demenz mit einer verringerten Desorientierungsschwelle sollte die Pumpe des Patienten nur vom Pflegepersonal oder einem Betreuer gehandhabt werden, der Erfahrung mit der Bedienung der Pumpe hat.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Es gibt keine Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz. Die Dosierung von Duodopa wird individuell durch Titration eingestellt, um die optimale Wirkung zu erzielen (entspricht der einzeln optimierten Plasmaexposition gegenüber Levodopa bzw. Carbidopa); daher werden die potentiellen Auswirkung einer leichten bis mittelschweren Leber- oder Niereninsuffizienz auf die Exposition gegenüber Levodopa und Carbidopa indirekt bei der Dosistitration berücksichtigt. Bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberinsuffizienz ist die Anwendung von Duodopa kontraindiziert.

Ältere Patienten

Es gibt ein beträchtliches Erfahrungsspektrum über die Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei älteren Patienten. Die vorstehend gegebenen Dosierungsempfehlungen spiegeln die klinischen Daten wider, die aus dieser Erfahrung stammen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevanten Indikationen für die Anwendung von Duodopa bei Kindern und Jugendlichen. Die Sicherheit von Duodopa bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen und eine Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Wenn die Kassette verwendet werden soll, wird sie zur Anwendung an der tragbaren Pumpe befestigt und das System wird mit der Nasoduodenalsonde oder Duodenal-/Jejunalsonde gemäss den entsprechenden Anweisungen verbunden.

Kontraindikationen

Duodopa ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der sonstigen Bestandteile;
- Engwinkel-Glaukom;
- schwerer Leber- und Niereninsuffizienz;
- schwerer Herzinsuffizienz;
- schwerer Herzarrhythmie;
- akutem Schlaganfall;
- Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A sind für eine gemeinsame Anwendung mit Duodopa kontraindiziert. Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Aufnahme der Behandlung mit Duodopa abgesetzt worden sein. MAO-Hemmer des Typ B: siehe «Interaktionen»;
- Erkrankungen, bei denen Sympathikomimetika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion und Cushing-Syndrom.

Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf Duodopa bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautläsionen oder einem anamnestisch bekannten Melanom nicht angewendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Einige Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen gelten generell für Levodopa und daher auch für Duodopa.

- Duodopa wird für die Behandlung von durch Arzneimittel verursachten extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.
- Die Duodopa-Therapie sollte bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, Bronchialasthma, einer Nieren-, Leber- oder endokrinen Erkrankung sowie bei Patienten mit peptischen Ulzera oder Krampfanfällen in der Anamnese mit Vorsicht erfolgen.
- Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt und residualer Vorhof, AV-Knoten- oder Kammerarrhythmie sollte die Herzfunktion während des Zeitraums der anfänglichen Dosisanpassungen besonders engmaschig überwacht werden.
- Alle Patienten, die mit Duodopa behandelt werden, sollten sorgfältig im Hinblick auf die Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depression und Suizidneigung und andere schwerwiegende psychische Veränderungen beobachtet werden. Patienten, die an einer Psychose leiden oder gelitten haben, müssen mit Vorsicht behandelt werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopamin-Rezeptor blockierenden Eigenschaften, insbesondere D₂-Rezeptor-Antagonisten, sollte mit Vorsicht erfolgen und der Patient sollte engmaschig auf einen Verlust der Anti-Parkinson-Wirkung oder eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome hin beobachtet werden (siehe Kapitel «*Interaktionen*»).
- Patienten mit einem chronischen Weitwinkel-Glaukom können mit Vorsicht mit Duodopa behandelt werden, vorausgesetzt, dass der Augeninnendruck gut kontrolliert und der Patient kontinuierlich auf Veränderungen des Augeninnendrucks überwacht wird.
- Duodopa kann eine orthostatische Hypotonie verursachen. Deshalb sollte Duodopa bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine orthostatische Hypotonie verursachen können, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Kapitel «*Interaktionen*»).
- Levodopa ist bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und mit Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Verbindung gebracht worden, daher ist beim Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe auch Kapitel «*Wirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen*»).
- Ein Symptomenkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) ähnelt, einschliesslich Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen (z. B. Agitation, Verwirrtheit, Koma) und ein erhöhter Spiegel der Serum-Kreatinphosphokinase wurde bei Patienten beobachtet, bei denen Anti-Parkinson-Mittel abrupt abgesetzt wurden. In seltenen Fällen wurden bei Parkinson-Patienten eine sekundäre Rhabdomyolyse als Folge des malignen neuroleptischen Syndroms oder schwere Dyskinesien beobachtet. Deshalb sollten Patienten

- sorgfältig überwacht werden, wenn die Dosis der Levodopa/Carbidopa Kombinationen abrupt reduziert oder abgesetzt wird; insbesondere bei den Patienten, die Antipsychotika erhalten. Im Zusammenhang mit Duodopa ist weder über MNS noch über Rhabdomyolyse berichtet worden.
- Wenn eine Vollnarkose erforderlich ist, kann die Behandlung mit Duodopa so lange fortgesetzt werden, wie es dem Patienten erlaubt wird, Flüssigkeiten und Arzneimittel oral aufzunehmen. Wenn die Therapie vorübergehend abgesetzt werden muss, kann die Behandlung mit Duodopa, sobald die orale Flüssigkeitsaufnahme erlaubt ist, mit der gleichen Dosis wieder aufgenommen werden, die vorher gegeben wurde.
 - Es kann erforderlich sein, die Duodopa-Dosis nach unten anzupassen, um eine Levodopa-induzierte Dyskinesie zu vermeiden.
 - Die regelmässige Evaluierung der Leber-, hämatopoetischen, Herz-Kreislauf- und Nierenfunktion wird bei einer längeren Duodopa-Therapie empfohlen.
 - Die Patienten sollten regelmässig auf die Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle überwacht werden. Patienten und Betreuer sind darauf hinzuweisen, dass Symptome einer Störung der Impulskontrolle (z. B. pathologisches Spielen, gesteigerte Libido und Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht, Binge Eating und zwanghaftes Essen) bei Patienten auftreten können, die mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen Levodopa enthaltenden Dopaminergika einschliesslich Duodopa behandelt werden. Falls solche Symptome auftreten, muss die Behandlung überprüft werden.
 - Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Melanoms aufweisen als die Allgemeinbevölkerung. Es ist unklar, ob das erhöhte Risiko auf die Parkinson-Erkrankung zurückzuführen ist oder auf andere Faktoren, wie z. B. auf die Arzneimittel zur Behandlung dieser Erkrankung. Daher sollten Patienten und Ärzte während der Behandlung mit Duodopa in allen Indikationen die Haut regelmässig auf Anzeichen eines Melanoms untersuchen. Im Idealfall sollten regelmässige Hautuntersuchungen durch entsprechend qualifizierte Personen (z. B. Dermatologen) durchgeführt werden.
 - Duodopa enthält Hydrazin, ein Abbauprodukt von Carbidopa, das genotoxisch und möglicherweise karzinogen sein kann. Die durchschnittliche Tagesdosis von Duodopa beträgt 100 ml, welche 2 g Levodopa und 0,463 g Carbidopa beinhaltet. Die maximale übliche Tagesdosis beträgt 200 ml. Dies bedeutet eine durchschnittliche Hydrazin Exposition von bis zu 4 mg/Tag, mit einem Maximum von 8 mg/Tag. Die klinische Signifikanz dieser Hydrazin Exposition ist nicht bekannt.
 - Ein früherer chirurgischer Eingriff im oberen Teil des Abdomens kann zu Schwierigkeiten bei der Durchführung der Gastrostomie/Jejunostomie führen.
 - Berichte über Komplikationen in den klinischen Studien und nach Markteinführung umfassen Abszess, Bezoarbildung, Ileus, Erosion/Ulzeration an der Implantatstelle, intestinale Blutungen, intestinale Ischämie, intestinale Obstruktion, intestinale Perforation, Intussuszeption,

Pankreatitis, Peritonitis, Pneumonie (inkl. Aspirationspneumonie), Pneumoperitoneum, postoperative Wundinfektion und Sepsis. Bezoare sind Konkremente aus unverdaulichen Pflanzen- oder Fruchtfasern im Magen-Darm-Trakt. Die meisten Bezoare befinden sich im Magen, können aber auch an anderen Stellen des Magen-Darm-Trakts auftreten. Ein Bezoar um die Spitze der Jejunalsonde kann Ausgangspunkt für einen Darmverschluss oder die Bildung einer Intussuszeption sein. Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen können Symptome der obigen Komplikationen sein. Manche Ereignisse können einen schwerwiegenden Verlauf nehmen (z. B. operative Eingriffe und/oder Tod). Die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt zu benachrichtigen, falls bei ihnen eines der mit den obigen Ereignissen assoziierten Symptome auftritt. Ein Risikofaktor für die Bildung eines Bezoars kann der Verzehr von faserförmiger Nahrung (z.B. Spargel) sein.

- Eine eingeschränkte Fähigkeit, das System zu bedienen (Pumpe, Sondenanschlüsse) kann zu Komplikationen führen. Bei solchen Patienten sollte ein Pfleger (z. B. Pflegepersonal, Hilfsschwester oder Betreuer), der Erfahrung mit der Bedienung der Pumpe hat, den Patienten unterstützen.
- Eine plötzliche oder allmähliche Verschlechterung der Bradykinesie kann auf eine Verstopfung der Vorrichtung, aus welchem Grund auch immer, hinweisen und muss untersucht werden.

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch „Unerwünschte Wirkungen“).

Dieses Arzneimittel enthält 277.4 mg Natrium pro 100 ml Kasette, entsprechend 13.9% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale tägliche Dosis dieses Arzneimittels entspricht 27.7% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Duodopa gilt als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

Interaktionen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Duodopa durchgeführt. Die folgenden Interaktionen sind von der generischen Kombination Levodopa/Carbidopa bekannt.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Duodopa mit den folgenden Arzneimitteln geboten:

Antihypertonika

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie trat auf, als eine Kombination von Levodopa und ein Decarboxylase-Hemmer der Behandlung von Patienten hinzugefügt wurde, die bereits Antihypertonika erhielten. Eine Dosisanpassung des Antihypertonikums kann erforderlich sein.

Antidepressiva

Selten wurde über unerwünschte Reaktionen, einschliesslich Hypertonie und Dyskinesie, berichtet, die bei der gleichzeitigen Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Carbidopa/Levodopa-Präparaten auftraten.

Anticholinergika

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

COMT-Hemmer (Tolcapon, Entacapon)

Die gleichzeitige Anwendung von COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmern und Duodopa kann die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöhen. Die Duodopa-Dosis muss möglicherweise angepasst werden.

Andere Arzneimittel

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

Duodopa kann zusammen mit der empfohlenen Dosis eines MAO-Hemmers, der selektiv für MAO Typ B ist (z. B. Selegilin-HCl) angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Levodopa-Carbidopa ist mit schwerer orthostatischer Hypotonie in Verbindung gebracht worden.

Amantadin hat eine synergistische Wirkung mit Levodopa und kann die mit Levodopa verbundenen unerwünschten Wirkungen verstärken. Eine Anpassung der Duodopa-Dosis kann erforderlich sein.

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

Levodopa bildet mit Eisen im Magen-Darm-Trakt ein Chelat, was zur verringerten Resorption von Levodopa führt.

Da Levodopa sich kompetitiv zu gewissen Aminosäuren verhält, kann die Resorption von Levodopa bei Patienten, die eine proteinreiche Ernährung erhalten, gestört sein.

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

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine entsprechenden Daten über die Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei schwangeren Frauen vor. Daten aus Tierversuchen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Kapitel «*Präklinische Daten*»). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Duodopa darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Levodopa wird in signifikanten Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wurde nachgewiesen, dass die Milchbildung während der Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird.

Es ist nicht bekannt ob Carbidopa in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Tierstudien haben gezeigt, dass Carbidopa in die Muttermilch übergeht. Über die Sicherheit von Levodopa und Carbidopa beim Säugling ist nichts bekannt.

Duodopa soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Duodopa hat einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Levodopa und Carbidopa können Benommenheit und orthostatische Hypotonie hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten. Patienten, die mit Duodopa behandelt werden und bei denen Somnolenz oder Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie kein Fahrzeug führen oder keinen Tätigkeiten nachgehen dürfen, bei denen sie sich selbst oder andere aufgrund verminderter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes aussetzen (z.B. beim Bedienen von Maschinen), bis solche wiederkehrenden Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe auch Kapitel «*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*»).

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, die häufig mit Levodopa/Carbidopa auftreten sind solche, die auf die zentrale neuropharmakologische Aktivität des Dopamins zurückzuführen sind. Diese Reaktionen können gewöhnlich durch eine Dosisreduzierung von Levodopa verringert werden.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die häufig mit Duodopa auftreten, zählen Übelkeit und Dyskinesie.

Zu den unerwünschten geräte- und verfahrensbedingten Wirkungen, die häufig bei Anwendung des Duodopa-Systems auftreten, zählen Schmerzen im Abdomen, Komplikationen beim Einsetzen der Sonde, überschüssendes Granulationsgewebe, Erythem an der Inzisionsstelle, postoperative Wundinfektion, Absonderung von Flüssigkeit nach dem Eingriff, Schmerzen während des Eingriffs und Reaktionen am Applikationsort.

Die meisten dieser unerwünschten Wirkungen wurden zu einem frühen Zeitpunkt der Studien im Anschluss an die perkutane endoskopische Gastrostomie gemeldet und traten innerhalb der ersten 28 Tage auf (siehe auch Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», Abschnitt «Berichte über Komplikationen in den klinischen Studien»).

Unerwünschte Wirkungen in Zusammenhang mit Duodopa

Die nachfolgenden unerwünschten Wirkungen enthalten unerwünschte Arzneimittelwirkungen und unerwünschte verfahrens- und gerätebedingte Wirkungen sowie unerwünschte Wirkungen, welche bei Anwendung von Duodopa nach der Zulassung aufgetreten sind. Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$)*¹; sehr selten ($< 1/10'000$); nicht bekannt; ausschliesslich aus Meldungen während der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann nicht angegeben werden.

Unerwünschte Wirkungen aus klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Anämie

Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtsverlust, verminderter Appetit, erhöhte Aminosäurekonzentration, Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut, Vitamin-B6-Mangel, Vitamin-B12-Mangel

Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Abnorme Träume, Agitation, Angstzustände, Halluzinationen, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Schlafattacken (Levodopa/Carbidopa wurde mit Benommenheit und in sehr seltenen Fällen mit

*¹ Unerwünschte Wirkungen, die mit Duodopa beobachtet wurden, aber die Schätzungen der Häufigkeit nicht verfügbar sind. Festgesetzte Häufigkeiten basieren auf historischen Daten für orales Levodopa/Carbidopa.

übermässiger Benommenheit während des Tages und plötzlichen Schlafattacken in Verbindung gebracht), Schlaflosigkeit, Depressionen, psychotische Episoden, impulsives Verhalten**2

Gelegentlich: Desorientierung, Euphorie, Hypästhesie, verstärkte Libido (siehe Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Alpträume, Suizidversuch

Selten: Demenz, Angst, abnorme Gedanken

Nicht bekannt: Suizid, Dopamin-Dysregulationssyndrom***3

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Dyskinesien

Häufig: Dystonie, Kopfschmerzen, «ON-OFF»-Phänomen, Parästhesien, Schwindel, Verschlechterung der Parkinson-Krankheit, Polyneuropathie, Somnolenz, Synkopen, Tremor

Gelegentlich: Ataxie, Gangstörungen

Selten: Krampfanfälle

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Blepharospasmus (kann ein frühzeitiges Zeichen einer Überdosierung sein), Diplopie, Engwinkelglaukom

Selten: Verschwommenes Sehen

Nicht bekannt: Ischämische Neuropathie des N. opticus

Herzerkrankungen

Häufig: Herzklopfen, unregelmässiger Herzschlag

Gefässerkrankungen

Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Gelegentlich: Hypertonie

Selten: Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

**2 Störungen der Impulskontrolle: Pathologisches Spielen, gesteigerte Libido und Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht, Binge Eating und zwanghaftes Essen können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen Levodopa enthaltenden Dopaminergika einschliesslich Duodopa behandelt werden (siehe Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

***3 Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Duodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch dopaminerger Arzneimittel bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien führen (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Häufig: Dyspnoe, oropharyngeale Schmerzen, Pneumonie (inkl. Aspirationspneumonie)

Gelegentlich: Dysphonie, Schmerzen im Brustraum

Selten: abnormales Atemmuster

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Mundtrockenheit, Dysgeusie, aufgetriebener Bauch, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Flatulenz

Gelegentlich: Hypersalivation, Dysphagie

Selten: Bruxismus, Schluckauf, Glossodynie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Kontaktdermatitis, Hyperhidrose

Gelegentlich: Ödeme, Pruritus, Alopezia, Hautausschlag

Selten: Urtikaria, Erythem, malignes Melanom (siehe Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harninkontinenz, Harnverhaltung

Selten: Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung, Schmerzen

Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Fallneigung

Unerwünschte geräte- und verfahrensbedingte Wirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Postoperative Wundinfektion

Häufig: Zellulitis an der Inzisionsstelle, Infektion nach dem Eingriff

Gelegentlich: Postoperativer Abszess

Nicht bekannt: Sepsis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Schmerzen im Abdomen

Häufig: Abdominale Beschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Peritonitis, Pneumoperitoneum

Gelegentlich: Bezoar (siehe Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), ischämische Kolitis, gastrointestinale Ischämie, gastrointestinale Obstruktion, Intussuszeption, Pankreatitis, Dünndarmblutung, Dünndarmulkus

Nicht bekannt: Magenperforation, gastrointestinale Perforation, Dünndarmischämie, Dünndarmperforation

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Überschüssendes Granulationsgewebe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Komplikationen beim Einsetzen des Geräts****4

Häufig: Dislokation des Geräts, Verschluss des Geräts

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Sehr häufig: Erythem an der Inzisionsstelle, Absonderung von Flüssigkeit nach dem Eingriff, Schmerzen während des Eingriffs, Reaktion an der Applikationsstelle

Häufig: Komplikation eines gastrointestinalen Stomas, Schmerzen an der Inzisionsstelle, postoperativer Ileus, Komplikationen nach dem Eingriff, Beschwerden nach dem Eingriff, Blutungen nach dem Eingriff

Wenn sich die Intestinalsonde in den Magen verschoben hat oder die Pumpe verstopft ist, kann es zu einem erneuten Auftreten der motorischen Fluktuationen kommen.

Unerwünschte Wirkungen unter oralem Levodopa/Carbidopa

Die folgenden zusätzlichen unerwünschten Wirkungen (aufgeführt als bevorzugte Begriffe nach MedDRA) wurden unter oralem Levodopa/Carbidopa beobachtet und könnten unter Duodopa auftreten.

Unter oralem Levodopa/Carbidopa wurden selten hämolytische Anämie, Trismus, malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Horner-

****4 Komplikationen beim Einsetzen des Geräts war sowohl für die NJ- als auch für die PEG-J-Sonde eine häufig gemeldete unerwünschte Wirkung. Diese unerwünschte Wirkung trat zusammen mit einer oder mehreren der folgenden unerwünschten Wirkungen der NJ-Sonde auf: Oropharyngeale Schmerzen, aufgetriebener Bauch, Schmerzen im Abdomen, abdominale Beschwerden, Schmerzen, Reizungen im Rachenraum, gastrointestinale Schäden, Ösophagusblutung, Angstzustände, Dysphagie und Erbrechen. Bei der PEG-J-Sonde trat diese unerwünschte Wirkung zusammen mit einer oder mehreren der folgenden unerwünschten Wirkungen auf: Schmerzen im Abdomen, abdominale Beschwerden, aufgetriebener Bauch, Flatulenz oder Pneumoperitoneum. Weitere nicht schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die zusammen mit Komplikationen beim Einsetzen des Geräts berichtet wurden, waren abdominale Beschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Duodenalulkus, Blutungen aus einem Duodenalulkus, erosive Duodenitis, erosive Gastritis, gastrointestinale Blutungen, Peritonitis, Pneumoperitoneum, Dünndarmulkus.

Syndrom, Mydriasis, okulogyre Krisen Angioödem oder Purpura Schönlein-Henoch beobachtet, sehr selten Agranulozytose.

Es wurde über Polyneuropathie bei Patienten, welche mit Levodopa/Carbidopa Kombinationen einschliesslich Duodopa behandelt werden, berichtet. In einigen dieser Patienten wurden Mängel an Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6 festgestellt. Die Ätiologie dieser Vitaminmängel ist unklar. Es ist unbekannt, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen Polyneuropathie und der Behandlung mit Duodopa oder anderen Levodopa/Carbidopa-Kombinationen gibt.

Laborwerte: Über die folgenden Abnormitäten der Laborwerte ist bei der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa berichtet worden, sie sollten bei der Behandlung von Patienten mit Duodopa beachtet werden: Erhöhte Werte von Harnstickstoff, Alkalin-Phosphatase, S-ASAT, S-ALAT, LDH, Bilirubin, Blutzucker, Kreatinin, Harnsäure und positiver Coombs-Test, verminderte Hämoglobin- und Hämatokritwerte. Über Leukozyten, Bakterien und Blut im Urin wurde berichtet. Levodopa/Carbidopa, und somit Duodopa, können eine falsch positive Reaktion hervorrufen, wenn Teststreifen für die Prüfung auf Ketone im Urin verwendet werden; diese Reaktion wird durch Kochen der Urinprobe nicht verändert. Bei Einsatz von Glukose-Oxidase-Verfahren besteht die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse hinsichtlich Glukosurie.

Technisches System: Komplikationen mit dem technischen System sind sehr häufig ($\geq 1/10$) z.B. Undichtigkeiten an den Verbindungsstücken, Lageveränderung der Intestinalsonde. Eine Lageveränderung der Intestinalsonde zurück in den Magen führt zum Wiederauftreten von motorischen Fluktuationen (dies ist auf die unregelmässige Entleerung des Magens und des Duodopas in den Dünndarm zurückzuführen). Generell kann die Neupositionierung der Sonde mit einem Führungsdraht, mit dem die Sonde unter fluoroskopischer Kontrolle ins Duodenum gesteuert wird, erfolgen. Verstopfung, Abknickung oder Verwicklung der Intestinalsonde bewirkt, dass die Pumpe einen Hochdruck-Warnton abgibt. Verstopfungen können gewöhnlich dadurch beseitigt werden, dass die Sonde mit Leitungswasser gespült wird. Abknickungen, Verwicklungen oder Ersetzen der Sonde müssen durch eine Neupositionierung der Sonde behoben werden. Sollte ein vollständiges Versagen der Intestinalsonde oder der Pumpe auftreten, muss der Patient oral mit Levodopa/Carbidopa behandelt werden, bis das Problem behoben ist. Das Stoma heilt gewöhnlich ohne Komplikationen. Kurz nach dem chirurgischen Eingriff kann es jedoch zu Schmerzen im Abdomen, Infektion und Absonderung von Magenflüssigkeit kommen; dies ist jedoch selten ein Langzeitproblem. Berichtete Komplikationen schliessen eine Perforation der angrenzenden anatomischen Strukturen vor allem während der PEG-Positionierung und Blutungen sowie Wundinfektion (die häufigste Komplikation) und Peritonitis ein. Lokale Infektionen um das Stoma werden konservativ mit einem Desinfektionsmittel behandelt; eine Behandlung mit Antibiotika ist selten erforderlich. Es liegen einzelne Berichte über die Bildung eines Bezoars vor (siehe Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die markanten klinischen Symptome einer Überdosierung mit Levodopa/Carbidopa sind Dystonie und Dyskinesie. Blepharospasmus kann ein frühzeitiger Hinweis für eine Überdosierung sein.

Behandlung

Die Behandlung einer akuten Überdosierung von Duodopa ist im Allgemeinen die gleiche wie bei einer akuten Überdosierung von Levodopa: Pyridoxin ist jedoch zur Umkehrung der Wirkung von Duodopa nicht wirksam. Eine EKG-Überwachung sollte durchgeführt und der Patient sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Herzarrhythmien hin überwacht werden. Falls erforderlich sollte eine geeignete antiarrhythmische Behandlung eingeleitet werden. Die Möglichkeit, dass der Patient andere Arzneimittel zusammen mit Duodopa eingenommen hat, sollte in Erwägung gezogen werden. Derzeit sind noch keine Erfahrungen mit Dialyse berichtet worden, daher ist ihr Nutzen bei der Behandlung einer Überdosierung nicht bekannt.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N04BA02

Wirkungsmechanismus

Duodopa ist eine Kombination aus Levodopa und Carbidopa (Verhältnis 4:1) in einem Gel, und für die kontinuierliche intestinale Infusion bei der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit bestimmt, bei der es zu schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie kommt. Levodopa, ein metabolischer Vorläufer von Dopamin, reduziert die Symptome der Parkinson-Krankheit nach Decarboxylierung zu Dopamin im Gehirn. Carbidopa, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet, hemmt die extrazerebrale Decarboxylierung von Levodopa, was bedeutet, dass eine grössere Menge Levodopa für den Transport in das Gehirn und die Umformung in Dopamin zur Verfügung steht. Ohne die gleichzeitige Gabe von Carbidopa würden sehr viel grössere Mengen Levodopa erforderlich sein, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Bei der intestinalen Infusion individuell eingestellter Dosen von

Duodopa werden die Plasmakonzentrationen von Levodopa innerhalb der individuellen therapeutischen Fenster auf gleichbleibendem Niveau gehalten.

Pharmakodynamik

Durch die intestinale Infusionstherapie mit Duodopa werden die motorischen Fluktuationen reduziert und die «OFF»-Phase der Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit, die vorher jahrelang eine Tablettenbehandlung mit Levodopa/Decarboxylase-Hemmer erhalten haben, wird verringert. Die motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien werden reduziert aufgrund der Tatsache, dass die Plasmakonzentrationen von Levodopa auf einem gleichmässigen Niveau innerhalb des individuellen therapeutischen Fensters gehalten werden. Der therapeutische Effekt auf motorische Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien wird häufig am ersten Behandlungstag erzielt.

Klinische Wirksamkeit

Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-IIIb-Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung von Duodopa auf Dyskinesien im Vergleich zu einer optimierten medizinischen Behandlung (OMT; optimized medical treatment) über 12 Wochen bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson zu untersuchen. Die Studie wurde bei Patienten durchgeführt, die auf Levodopa ansprachen, jedoch anhaltende motorische Fluktuationen hatten, die durch eine optimierte medizinische Behandlung nicht kontrolliert werden konnten. Es wurden Patienten eingeschlossen, die gemäss der Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) eine Baseline-Gesamtpunktzahl von ≥ 30 erreichten. 61 Patienten wurden in der Studie behandelt. Die Veränderung der UDysRS-Gesamtpunktzahl von Baseline bis Woche 12 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im LS-Mittelwert zugunsten der Duodopa-Behandlungsgruppe (Tabelle 1). Die Analyse aller sekundären Wirksamkeitsendpunkte, mit Ausnahme von UPDRS Teil III (motorische Untersuchung), zeigte statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten Duodopa im Vergleich zur OMT-Gruppe.

Tabelle 1. Primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in Woche 12

Behandlungsgruppe	Baseline		Woche 12				
	N	Mittelwert (SD)	N	Veränderung (SD)	LS Mittelwert (SE) der Veränderung	LS Mittelwert (SE) der Differenz	p- Wert
Primärer Endpunkt							
UDysRS Gesamtpunktzahl							
OMT	32		26	-1,5 (11,19)	-2,33 (2,56)		

Duodopa	27	51,2 (11,56) 53,2 (12,24)	24	-18,7 (14,39)	-17,37 (2,79)	-15,05 (3,20)	<0,0001
Wichtige Sekundäre Endpunkte							
“ON” Phase ohne beschwerliche Dyskinesie (Stunden)							
OMT	32	9,7 (3,57)	28	-0,2 (2,60)	-0,12 (0,63)		
Duodopa	27	8,8 (2,88)	25	3,3 (3,37)	3,15 (0,69)	3,27 (0,78)	0,0001
PDQ-8 Gesamt- index							
OMT	32	43,4 (15,81)	29	-0,7 (15,00)	-4,95 (3,11)		
Duodopa	27	45,1 (20,46)	25	-16,8 (19,28)	-21,62 (3,47)	-16,66 (3,89)	<0,0001
CGI-C Punktzahl							
OMT	32	5,0 (1,05) ^a	29	4,6 (1,12) ^b	4,58 (0,25) ^b		
Duodopa	27	5,2 (1,03) ^a	25	2,5 (1,36) ^b	2,48 (0,28) ^b	-2,11 (0,33)	<0,0001
UPDRS Teil II (ADL) Punktzahl							
OMT	33	18,4 (6,44)	29	-0,0 (3,40)	0,21 (1,16)		
Duodopa	27	18,3 (6,35)	24	-5,7 (8,28)	-5,33 (1,28)	-5,54 (1,52)	0,0006
“OFF” Phase (Stunden)							
OMT	32	4,0 (2,99)	28	0,5 (2,39)	0,18 (0,49)		
Duodopa	27	4,8 (2,41)	25	-2,1 (2,19)	-2,17 (0,53)	-2,35 (0,58)	0,0002
UPDRS Teil III^c (motorische Untersuchung)							
OMT	33	25,4 (10,91)	29	-0,4 (7,23)	-0,87 (1,89)		
Duodopa	27	26,3 (6,66)	25	-4,2 (10,06)	-4,93 (2,08)	-4,05 (2,24)	0,0762

SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler

^a Baseline CGI-S Punktzahl

^b Woche 12 CGI-C Punktzahl anstelle Änderung von Baseline Punktzahl

^c Durchgeführt während “On” Phase

Pharmakokinetik

Absorption

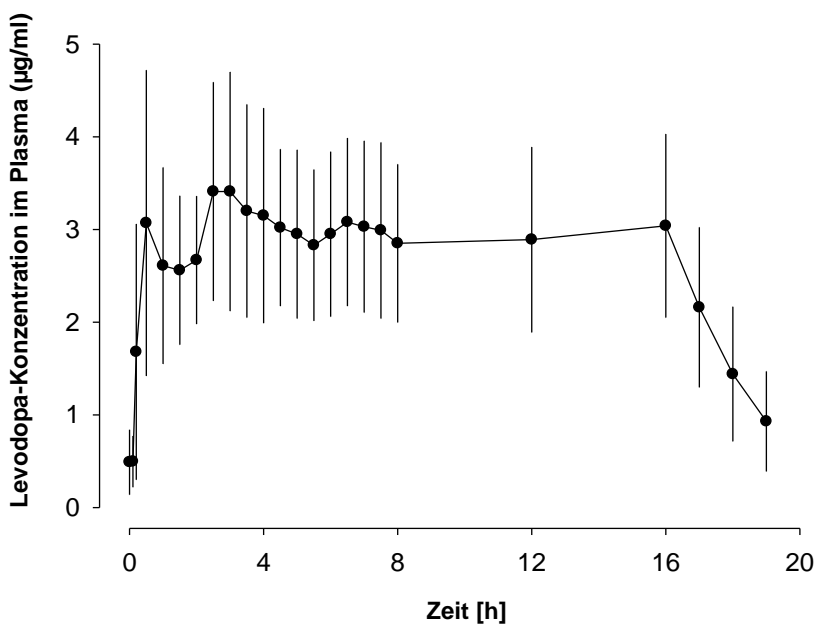
Duodopa wird über eine eingesetzte Sonde direkt in das Duodenum oder Jejunum verabreicht. Levodopa wird schnell und wirksam über ein Hochleistungs-Transportsystem für Aminosäuren aus dem

Dünndarm resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Levodopa aus oralen Levodopa/Carbidopa-Tabletten (schnell freisetzende Tabletten) wird allgemein mit 84-99% angegeben. Eine studienübergreifende pharmakokinetische Populationsanalyse weist darauf hin, dass die Bioverfügbarkeit von Levodopa aus Duodopa mit der aus oralen Levodopa/Carbidopa-Tabletten (100/25 mg) vergleichbar ist.

Pharmakokinetische Modellierung von Daten nach jejunaler versus duodener Verabreichung zeigte, dass die Mengen an absorbiertem Levodopa über einen 24-Stunden Zeitraum ähnlich waren. Nach 1, 6 bzw. 24 Stunden waren die Mengen an absorbiertem Levodopa für die jejunale gegenüber der duodenalen Verabreichung 189 mg vs. 155 mg, 501 mg vs. 482 mg bzw. 1626 mg vs. 1607 mg.

Bei intrajejunaler Verabreichung von Duodopa wurden rasch therapeutische Plasmakonzentrationen von Levodopa erreicht und es konnte während der gesamten Infusion eine gleichbleibende Levodopa-Konzentration beibehalten werden. Nach Beendigung der Infusion sank die Levodopa-Konzentration rasch ab (**Error! Reference source not found.**).

Abbildung 1: Plasmakonzentrationen (Mittelwert \pm Standardabweichung) versus Zeitprofil von Levodopa bei 16-stündiger Infusion von Duodopa



Distribution

Levodopa wird zusammen mit Carbidopa, einem Decarboxylase-Hemmer, angewendet, der die Bioverfügbarkeit von Levodopa erhöht und die Clearance senkt. Die Clearance und das Verteilungsvolumen für Levodopa beträgt 0,3 l/Stunde/kg bzw. 0,9-1,6 l/kg, wenn es zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmer angewendet wird. Die Verteilungsrate von Levodopa zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt ungefähr 1. Die Proteinbindung von Levodopa im Plasma ist

vernachlässigbar (ca. 10%-30%). Levodopa wird über den Trägermechanismus für grosse, neutrale Aminosäuren ins Gehirn transportiert.

Carbidopa ist zu etwa 36% an Plasmaproteine gebunden. Carbidopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Metabolismus

Es sind vier Stoffwechselwege bekannt. Levodopa wird jedoch hauptsächlich über die Enzyme Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AAAD) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut. Weitere Abbauwege sind Transaminierung und Oxidation. Wenn keine gleichzeitige Gabe eines Enzymhemmers erfolgt, stellt die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch AAAD den wichtigsten enzymatischen Prozess dar. Wenn Levodopa zusammen mit Carbidopa angewendet wird, wird die Decarboxylase gehemmt, so dass die Metabolisierung über die COMT der vorherrschende Stoffwechselweg wird. Über die O-Methylierung von Levodopa durch COMT entsteht 3-O-Methyldopa. Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten (α -Methyl-3-Methoxy-4-Hydroxyphenylpropionsäure und α -Methyl-3,4-Dihydroxyphenylpropionsäure) abgebaut.

Elimination

Levodopa: Levodopa wird vollständig durch Metabolisierung eliminiert und die gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Carbidopa, beträgt die Eliminations-Halbwertszeit für Levodopa ca. 1,5 Stunden.

Carbidopa: Die 2 Metabolite α -Methyl-3-Methoxy-4-Hydroxyphenylpropionsäure und α -Methyl-3,4-Dihydroxyphenylpropionsäure werden primär über den Urin (unverändert oder als Glucuronidkonjugate) ausgeschieden. Unverändertes Carbidopa nimmt an der Gesamtausscheidung über den Urin einen Anteil von 30% ein. Die Eliminationshalbwertszeit von Carbidopa beträgt etwa 2 Stunden.

Pharmakokinetische-Pharmakodynamische Beziehung

Die reduzierten Schwankungen in der Plasmakonzentration von Levodopa verringern die Schwankungen im Ansprechen auf die Behandlung. Die benötigte Levodopa-Dosis ist bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit sehr unterschiedlich und es ist wichtig, dass die Dosis basierend auf dem klinischen Ansprechen individuell eingestellt wird. Man hat bei Duodopa keine Toleranzentwicklung im Laufe der Zeit festgestellt.

Präklinische Daten

Nicht-klinische Daten, die auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential basieren, zeigen keine spezielle Gefahr für den Menschen. In Studien zur Reproduktionstoxizität haben sowohl Levodopa als auch die Kombination Carbidopa/Levodopa viszerale und skeletale Missbildungen bei Kaninchen verursacht. Hydrazin ist ein Abbauprodukt von Carbidopa. In Tierstudien zeigte Hydrazin bedeutende systemische Toxizität, vor allem bei Inhalationsexposition. Diese Studien zeigten, dass Hydrazin hepatotoxisch ist, eine ZNS Toxizität aufweist (obwohl nach oraler Behandlung nicht beschrieben), sowie genotoxisch wie auch karzinogen ist (siehe auch Kapitel «*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*»). Bei Tierstudien mit Carbidopa mit Plasmaexpositionen von Hydrazin, die mehr als das 4-fache der in einer klinischen Studie festgestellten Werte bei Verabreichung einer Tagesdosis von ungefähr 2/3 einer Kassette betragen, wurden keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden. Die Relevanz des karzinogenen Potentials von Hydrazin für den Menschen ist nicht bekannt.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. 15 Wochen im Originalbehälter (unangebrochene Kassette) bei Lagerung im Kühlschrank (2 – 8 °C) haltbar. Arzneimittel nicht einfrieren.

Gegen Ende der Lagerzeit kann das Gel leicht gelblich werden. Das hat keinen Einfluss auf die Konzentration des Arzneimittels oder die Behandlung.

Haltbarkeit nach Anbruch

Die Arzneimittelkassetten sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wurde, darf die Kassette nicht länger als 24 Stunden verwendet werden. Allfällige Restmengen sind zu verwerfen.

Besondere Lagerungshinweise

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

Die Kassette im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Lagerung nach Anbruch, siehe Abschnitt «*Haltbarkeit nach Anbruch*».

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Unbenutzte Arzneimittel und anderes Abfallmaterial sollten gemäss den entsprechenden lokalen Richtlinien entsorgt werden.

Leere/gebrauchte Kassetten sollten an die Apotheke zur Entsorgung zurückgegeben werden.

Zulassungsnummer

57'624 (Swissmedic)

Packungen

100 ml im PVC-Beutel in einer Schutzkassette aus Hartplastik

Karton mit 7 Kassetten (B)

ZulassungsinhaberIn

AbbVie AG, 6330 Cham

Stand der Information

Oktober 2020