

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Gel enthält 20 mg Levodopa und 5 mg Carbidopa-Monohydrat.

100 ml Gel enthalten 2000 mg Levodopa und 500 mg Carbidopa-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel zur intestinalen Anwendung.

Cremerfarbenes bis leicht gelbes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Duodopa ist ein Gel zur kontinuierlichen intestinalen Anwendung. 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. Alternativ kann eine radiologische Gastrojejunostomie in Erwägung gezogen werden, wenn die perkutane endoskopische Gastrostomie aus irgendeinem Grund nicht angebracht ist. Das Festlegen der transabdominalen Öffnung und der Dosiseinstellungen sollte in Zusammenarbeit mit einer neurologischen Klinik erfolgen.

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

Dosierung:

Die gesamte Tagesdosis von Duodopa besteht aus drei individuell eingestellten Dosen: Der morgendlichen Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und den Extra-Bolusdosen, die über ca. 16 Stunden verabreicht werden. Die Anwendung erfolgt normalerweise während der Wachphase des Patienten. Wenn es medizinisch gerechtfertigt ist, kann Duodopa über 24 Stunden angewendet werden.

Die Kassetten mit Arzneimittel sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und sollten nicht länger als 24 Stunden verwendet werden, auch wenn etwas Arzneimittel übrig bleibt. Geöffnete Kassetten sind nicht wiederzuverwenden.

Am Ende der Lagerzeit kann sich das Gel leicht gelb verfärben. Dies hat keinen Einfluss auf die Konzentration des Arzneimittels oder die Behandlung.

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). Die maximale empfohlene Tagesdosis sind 200 ml (siehe auch Abschnitt 4.4). 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 (ohne das Volumen 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. $75 \text{ ml} / 16 \text{ Stunden} = 4,7 \text{ ml/h}$.

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, häufiger 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.

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/Jejunum in den Magen verschoben hat. Die Lage der Sonde sollte mittels einer Röntgenaufnahme festgestellt und das Ende der Sonde wieder im Duodenum/Jejunum positioniert werden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Duodopa in der pädiatrischen Bevölkerung für die Indikation fortgeschrittener, auf Levodopa-reaktiver Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie.

Ältere Bevölkerung

Es gibt ein beträchtliches Erfahrungsspektrum über die Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei älteren Patienten. Die Dosierung für alle Patienten, einschließlich der geriatrischen Bevölkerung, wird individuell durch Titrieren eingestellt.

Beeinträchtigung der Nieren-/Leberfunktion

Es gibt keine Studien zur Pharmakokinetik von Carbidopa und Levodopa bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion. Die Dosierung mit Duodopa erfolgt individuell durch Titrieren auf die optimale Wirkung (diese entspricht individuell optimierten Levodopa und Carbidopa-Plasma-Expositionen); mögliche Auswirkungen von Beeinträchtigungen der Leber- oder Nierenfunktion auf die Levodopa- und Carbidopa-Exposition werden daher indirekt über die Dosierung berücksichtigt. Die Doseinstellung sollte bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nieren- bzw. Leberfunktion mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Unterbrechung der Behandlung

Patienten sollten im Falle einer plötzlich erforderlichen Reduzierung der Dosis oder wenn es notwendig wird, die Behandlung mit Duodopa abzubrechen, sorgfältig überwacht werden; dies ist insbesondere bei Patienten erforderlich, die Antipsychotika erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle einer *vermuteten oder diagnostizierten* Demenz mit einer verminderten Desorientierungsschwelle, sollte die Pumpe nur vom Pflegepersonal oder Betreuer gehandhabt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Duodopa ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, aufgelistet in Abschnitt 6.1
- Winkelblockglaukom
- schwerer Herzinsuffizienz
- schwerer Herzarrhythmie
- akutem Schlaganfall
- Nicht selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Duodopa angewendet werden. Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn mit Duodopa abgesetzt werden. Duodopa kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Inhibitors mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilin-HCl) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Erkrankungen, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion und Cushing-Syndrom.

Da Levodopa maligne Melanome aktivieren kann, darf Duodopa nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautveränderungen oder Melanomen in der Anamnese verwendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Duodopa wird für die Behandlung von durch Arzneimittel verursachte extrapyramidale 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 mit besonderer Sorgfalt überwacht werden.
- Alle Patienten, die mit Duodopa behandelt werden, sollten sorgfältig im Hinblick auf die Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depression mit 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 beobachtet werden, siehe Abschnitt 4.5.
- 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 Abschnitt 4.5.
- Levodopa ist bei Parkinson-Patienten mit Somnolenz und mit Episoden plötzlich eintretender Schlafanfälle in Verbindung gebracht worden, daher ist beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.7).
- Ein Symptomenkomplex, der dem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) ähnelt, einschließlich Muskelsteifigkeit, erhöhter Körpertemperatur, psychischer Veränderungen (z. B. Agitiertheit, Verwirrtheit, Koma) und eines erhöhten Spiegels 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.
- Die Patienten sollten im Hinblick auf eine Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle regelmäßig überwacht werden. Es sollte sowohl Patienten als auch Pflegenden bewusst gemacht werden, dass sich im Verhalten von Patienten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen Levodopa enthaltenden dopaminergen Arzneimitteln, einschließlich Duodopa, behandelt werden, Symptome einer Störung der Impulskontrolle, einschließlich Spielsucht/pathologischem Spielen, Libidosteigerung und Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Kaufverhalten, Fressattacken/Binge Eating und zwanghaftem Essen, zeigen können. Es wird empfohlen, die Therapie zu überprüfen, sollten sich solche Symptome entwickeln.
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinson-Patienten ein höheres Risiko zur Melanomentwicklung als die allgemeine Bevölkerung tragen. Es ist unklar, ob das erhöhte Risiko durch Morbus Parkinson oder andere Faktoren, wie Medikamente zur Behandlung des Morbus Parkinson, bedingt ist. Daher wird Patienten und Versorgern geraten, bei Anwendung von Duodopa, unabhängig von der Indikation, regelmäßig im Hinblick auf Melanome zu

beobachten. Idealerweise sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch kompetente Fachleute durchgeführt werden (z. B. Dermatologen).

- 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 Kontrolle der Leber-, hämatopoetischen, Herz-Kreislauf- und Nierenfunktion wird bei einer längeren Duodopa-Therapie empfohlen.
- Duodopa enthält Hydrazin, ein Abbauprodukt von Carbidopa, welches genotoxisch und möglicherweise karzinogen sein kann. Die durchschnittlich empfohlene Tagesdosis von Duodopa beträgt 100 ml und enthält 2 g Levodopa und 0,5 g Carbidopa. Die maximale empfohlene Tagesdosis sind 200 ml. Dies bedeutet eine durchschnittliche Hydrazinaufnahme von 4 mg/Tag mit einer Maximalaufnahme von 8 mg/Tag. Die klinische Relevanz dieser Hydrazinaufnahme ist unbekannt.
- Ein früherer chirurgischer Eingriff im oberen Teil des Abdomens kann zu Schwierigkeiten bei der Durchführung der Gastrostomie oder Jejunostomie führen.
- Berichte über Komplikationen in klinischen Studien sowie in der Phase nach Markteinführung schließen Abszess, Bezoar, Ileus, Erosion/Geschwür an der Implantationsstelle, intestinale Hämorrhagie, intestinale Ischämie, intestinale Obstruktion, intestinale Perforation, Darminvagination, Pankreatitis, Peritonitis, Pneumonie (einschließlich Aspirationspneumonie), Pneumoperitoneum, postoperative Wundinfektion und Sepsis ein. Bezoare sind zurückbehaltene Verdichtungen unverdaulicher Nahrungsbestandteile (z. B. nicht verdauliche Ballaststoffe aus Gemüse oder Früchten) im Verdauungstrakt. Die meisten Bezoare befinden sich im Magen, können aber auch an anderen Stellen im Verdauungstrakt auftreten. Ein Bezoar um die Spitze der Jejunalsonde kann als Hinweisstelle für einen Darmverschluss oder für die Bildung einer Invagination dienen. Abdominalschmerzen können ein Anzeichen der oben aufgezählten Komplikationen sein. Einige Ereignisse können zu schwerwiegenden Folgen führen, wie z. B. Operation und/oder Tod. Patienten sollte geraten werden, ihren Arzt in Kenntnis zu setzen, wenn irgendwelche Symptome auftreten, die mit obigen Ereignissen zusammenhängen.
- Eine eingeschränkte Fähigkeit, das System zu bedienen (Pumpe, Sondenanschlüsse) kann zu Komplikationen führen. Bei solchen Patienten sollte ein Pfleger (z. B. Schwester, Hilfsschwester oder ein naher Verwandter) 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 Abschnitt 4.8).
- Polyneuropathie wurde bei Patienten berichtet, die mit Levodopa/Carbidopa Gel zur intestinalen Anwendung behandelt wurden. Vor Therapiebeginn sollten Patienten bezüglich ihrer Vorgeschichte oder Anzeichen einer vorliegenden Neuropathie sowie bekannter Risikofaktoren untersucht werden. Führen Sie diese Untersuchung auch nach Start der Therapie in regelmäßigen Abständen durch.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Duodopa durchgeführt. Die folgenden Wechselwirkungen sind aus der generischen Kombination von Levodopa/Carbidopa bekannt.

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

Antihypertensiva

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie trat auf, als eine Kombination von Levodopa und einem Decarboxylase-Hemmer der Behandlung von Patienten hinzugefügt wurde, die bereits Antihypertensiva erhielten. Eine Dosisanpassung des Antihypertensivums 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 Levodopa-Dosis muss möglicherweise verringert werden, wenn ein MAO-Inhibitor mit Selektivität für MAO Typ B hinzugefügt wird.

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 im Magen-Darm-Trakt ein Chelat mit Eisen, 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder begrenzte Daten über die Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei schwangeren Frauen vor. Tierversuche haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Duodopa

wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Levodopa und mögliche Levodopa-Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Es gibt Anzeichen, dass die Milchbildung während der Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird.

Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Daten zeigen einen Übergang von Carbidopa in die Milch.

Über die Sicherheit von Levodopa/Carbidopa oder ihrer Metaboliten beim Neugeborenen/Säugling liegen nur unzureichende Informationen vor. Frauen sollten während der Anwendung von Duodopa nicht stillen.

Fertilität

In präklinischen Studien mit Carbidopa oder Levodopa allein wurden keine unerwünschten Reaktionen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien an Tieren wurden in der Kombination von Levodopa und Carbidopa nicht durchgeführt.

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

Duodopa kann einen bedeutenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, haben. 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 und/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 Abschnitt 4.4.

4.8 Nebenwirkungen

Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen, die häufig mit dem Duodopa-System auftreten, schließen Nausea und Dyskinesie mit ein.

Auf das technische System und den Eingriff bezogene Nebenwirkungen, die häufig mit dem Duodopa-System auftreten, umfassen Abdominalschmerzen, Komplikationen beim Einsetzen des technischen Systems, zu viel Granulationsgewebe, Erytheme an der Einschnittstelle, postoperative Wundinfektion, Auslaufen nach dem Eingriff, durch den Eingriff bedingter Schmerz und durch den Eingriff bedingte lokale Reaktion.

Die meisten dieser Nebenwirkungen wurden bald nach Studienbeginn im Anschluss an das perkutane endoskopische Gastrostomieverfahren berichtet und traten während der ersten 28 Tage auf.

Nebenwirkungen, die mit Duodopa berichtet wurden

Die Sicherheit von Duodopa wurde mit der oralen Standardformulierung von Levodopa/Carbidopa (100 mg/25 mg) an insgesamt 71 Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson verglichen, die an einer randomisierten, doppelblinden, Doppel-Dummy aktiven Kontrollstudie mit einer Dauer von 12 Wochen teilnahmen. Zusätzliche Sicherheitsinformation wurde an 354 Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit in einer offenen Fortsetzungsstudie (Dauer 12 Monate) sowie offenen Fortsetzungsstudien gesammelt.

Eine Analyse wurde für Patienten, die Duodopa in allen Studien erhielten, unabhängig vom Studiendesign (doppelblind oder offen) durchgeführt, um eine Zusammenfassung der

arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen zu ermöglichen. Eine andere Analyse wurde für Patienten durchgeführt, die Duodopa oder Placebo-Gel über eine PEG-J erhielten, um eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen (bedingt durch das Verfahren (Eingriff) bzw. durch das technische System) in allen Studien zu ermöglichen, unabhängig vom Studiendesign (doppelblind oder offen).

Nebenwirkungen (zu Arzneimittel, Verfahren und technischem Gerät) basierten, unabhängig von der zugewiesenen Kausalität, auf Häufigkeitsangaben bei der Behandlung und zusätzlich auf Nebenwirkungen, die aus der Anwendung nach der Markteinführung von Duodopa identifiziert wurden. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Daten zu Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrung nach der Markteinführung

| MedDRA-System Organklasse | Sehr häufig^a (≥ 1/10) | Häufig^a (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich^b (≥ 1/1.000, < 1/100) | Selten^b (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Häufigkeit nicht bekannt nach Markteinführung |
|---|--|---|--|--|--|
| Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Harnwegsinfektionen | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Anämie | Leukopenie, Thrombozytopenie | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | | anaphylaktische Reaktion |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Gewichtsabnahme | Gewichtszunahme, erhöhter Spiegel an Aminosäure (erhöhte Methylmalonsäure), erhöhtes Homocystein im Blut, verminderter Appetit, Vitamin-B ₆ -Mangel, Vitamin-B ₁₂ -Mangel | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | Ängstlichkeit, Depression, Schlaflosigkeit | Ungewöhnliche Träume, Agitiertheit, Verwirrheitszustand, Halluzinationen, impulsives Verhalten ^c , | vollendeter Suizid, Demenz, Desorientierung, euphorische Stimmung, Furcht, | Ungewöhnliches Denken | Dopamin-Dysregulationsyndrom ^d |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|
| | | psychotische Störung, Schlafattacken, Schlafstörung | Libidozunahme (siehe Abschnitt 4.4), Alpträume, Suizidversuch | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Dyskinesien, Verschlimmerung oder keine Verbesserung der Parkinson-Erkrankung | Schwindel, Dystonie, Kopfschmerzen, Hypästhesie, On-off-Phänomen, Parästhesie, Polyneuropathie, Somnolenz, Synkope, Tremor | Ataxie, Krämpfe, Gangstörung | | |
| Augenerkrankungen | | | Winkelblockglaukom, Blepharospasmus, Diplopie, optische ischämische Neuropathie, verschwommenes Sehen | | |
| Herz-erkrankungen | | Unregelmäßiger Herzschlag | Palpitationen | | |
| Gefäß-erkrankungen | Orthostatische Hypotonie | Hypertonie, Hypotonie | Phlebitis | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums | | Dyspnoe, Oropharynxschmerz, | Brustschmerz, Dysphonie | anomale Atmung | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Nausea (Übelkeit), Obstipation | Spannungsgefühl im Abdomen, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dysgeusie, Dyspepsie, Dysphagie, Blähungen, Erbrechen | vermehrte Speicheldrüsensekretion | Zähneknirschen, Speichelverfärbung, Glossodynie, Schluckauf | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Kontaktdermatitis, Hyperhidrosis, periphere Ödeme, Pruritus, Hautausschlag | Alopezie, Erytheme, Urtikaria | Verfärbung von Schweiß, malignes Melanom (siehe Abschnitt 4.4) | |
| Skelettmuskulatur, Bindegewebs | | Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen | | | |

| | | | | | |
|---|--------|--------------------------------------|-------------------------|------------|--|
| und Knochen- erkrankungen | | | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harninkontinenz, Harnverhaltung | Verfärbung des Urins | Priapismus | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort | | Müdigkeit, Schmerzen, Asthenie | Unwohlsein | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Stürze | | | | |

| Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem technischen Gerät und dem Eingriff | | | | | |
|--|--|--|---|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | postoperative Wundinfektion | Zellgewebsentzündung an der Einschnittstelle, Infektion nach dem Eingriff | postoperativer Abszess | | Sepsis |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | abdominaler Schmerz | abdominale Beschwerden, Oberbauchschmerz, Peritonitis, Pneumoperitoneum | Bezoar (siehe Abschnitt 4.4), ischämische Colitis, gastrointestinale Ischämie, Magendarmverschluss-erkrankungen, Darminvagination, Pankreatitis, Dünndarmblutungen, Dünndarmgeschwür, Dickdarmperforation | | Magendurchbruch, gastrointestinale Perforation, Dünndarmischämie, Dünndarmperforation |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums | | Pneumonie/ Aspirationspneumonie | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | übermäßiges Granulationsgewebe | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Komplikationen beim Einsetzen des technischen Gerätes ^e | Verlagerung des technischen Gerätes, Verschluss des technischen Gerätes | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Erythem an der Einschnittstelle, Auslaufen nach dem Eingriff, durch den Eingriff bedingte Schmerzen, durch den Eingriff bedingte | Gastrointestinale Stomakomplikation, Schmerz an der Einschnittstelle, postoperativer Ileus, Komplikation nach dem Eingriff, Beschwerden nach dem Eingriff, | | | |

| | | | | | |
|--|-----------------|-------------------------------|--|--|--|
| | lokale Reaktion | Hämorrhagie nach dem Eingriff | | | |
|--|-----------------|-------------------------------|--|--|--|

- ^a Nebenwirkungen aus klinischen Studien. Zugewiesene Häufigkeiten spiegeln Nebenwirkungshäufigkeiten wider, ohne Bezug zur Kausalität, die vom Prüfer zugewiesen wurde.
- ^b Nebenwirkungen, die mit Duodopa beobachtet wurden, aber für die Schätzungen der Häufigkeit nicht verfügbar sind. Festgesetzte Häufigkeiten basieren auf historischen Daten für orales Levodopa/Carbidopa.
- ^c *Störungen der Impulskontrolle:* Bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen Levodopa enthaltenden dopaminergen Arzneimitteln, einschließlich Duodopa, behandelt werden, können Spielsucht/pathologisches Spielen, Libidosteigerung und Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufverhalten, Fressattacken/Binge Eating und zwanghaftes Essen auftreten (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
- ^d Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Carbidopa/Levodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.
- ^e Komplikationen bei der Einsetzung des technischen Gerätes waren eine häufig berichtete Nebenwirkung sowohl für die nasojejunale Sonde wie für die PEG-J. Diese Nebenwirkung wurde zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen für die nasojejunale Sonde berichtet: oropharyngealer Schmerz, Spannungsgefühl im Bauch, Abdominalschmerz, abdominale Beschwerden, Schmerz, Hustenreiz, Magen-Darmtrakt-Verletzungen, ösophagale Blutungen, Ängstlichkeit, Dysphagie und Erbrechen. Für die PEG-J wurde diese Nebenwirkung zusammen mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen berichtet: Abdominalschmerz, abdominale Beschwerden, Spannungsgefühl im Bauch, Flatulenz oder Pneumoperitoneum. Andere nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die zusammen mit einer Komplikation beim Einsetzen des technischen Gerätes berichtet wurden, schlossen abdominale Beschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Ulkus duodeni, blutende Duodenalgeschwüre, erosive Zwölffingerdarmentzündung, erosive Gastritis, Magen-Darm-Blutung, Peritonitis, Pneumoperitoneum, Dünndarmgeschwür ein.

Lageveränderung der intestinalen Sonde zurück in den Magen oder Blockierung im technischen Gerät führen zum Wiederauftreten der motorischen Fluktuationen.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen (bevorzugt in MedDRA-Terminologie) wurden mit oralem Levodopa/Carbidopa beobachtet und könnten mit Duodopa auftreten:

Tabelle 2 Mit oralem Levodopa/Carbidopa beobachtete Nebenwirkungen

| MedDRA-System Organklasse | Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) | Sehr selten (< 1/10.000) |
|---|---|-----------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Hämolytische Anämie | Agranulozytose |
| Erkrankungen des Nervensystems | Trismus, Neuroleptisches malignes Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) | |
| Augenerkrankungen | Horner's Syndrom, Mydriasis, okulogyrische Krise | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Angioödem, Henoch-Schönlein Purpura | |

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, alkalischen Phosphatasen, S-ASAT, S-ALAT,

LDH, Bilirubin, Blutzucker, Kreatinin, Harnsäure und positiver Coomb-Test sowie 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 Glucose-Oxidase-Verfahren besteht hinsichtlich Glucosurie die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die bedeutendsten klinischen Symptome einer Überdosierung mit Levodopa/Carbidopa sind Dystonie und Dyskinesie. Ein Blepharospasmus kann ein Frühzeichen einer Überdosierung sein. 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Levodopa und Decarboxylasehemmer
ATC-Code: N04BA02

Wirkmechanismus

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 ist eine metabolische Vorstufe von Dopamin, das nach Decarboxylierung zu Dopamin im Gehirn die Symptome der Parkinson-Krankheit reduziert. 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. Die intestinale Infusion individueller Duodopa-Dosen hält die Levodopa-Plasmakonzentrationen innerhalb des individuellen therapeutischen Fensters auf einem stabilen Spiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen

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-Hemmern erhalten haben, wird verringert. Die motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien werden aufgrund von im Vergleich zu oralem Carbidopa/Levodopa weniger schwankenden Plasmakonzentrationen reduziert, was die Behandlung in einem engen therapeutischen Fenster erlaubt. Der therapeutische Effekt auf motorische Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien wird häufig am ersten Behandlungstag erzielt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Duodopa wurde in zwei identisch konzipierten Phase-3-Studien bestätigt (12 Wochen, randomisiert, doppel-blind, doppel-Dummy, aktiv kontrolliert, Parallelgruppen-Studien, multizentrisch), um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Duodopa gegenüber Tabletten mit Levodopa/Carbidopa 100/25 mg zu evaluieren. Die Studien wurden mit Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit durchgeführt, die auf Levodopa ansprachen und trotz optimierter Therapie mit oralem Levodopa/Carbidopa und anderen verfügbaren Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit anhaltende motorische Fluktuationen hatten. Es waren insgesamt 71 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse der zwei Studien wurden kombiniert und eine Einzelanalyse wurde durchgeführt.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit, Veränderung in der normalisierten „OFF“-Phase (zu Beginn bis zum Endpunkt) auf Basis der Daten des *Parkinson's Disease Diary*® unter Verwendung der letzten übertragenen Beobachtung zeigte eine statistisch signifikante mittlere Least-Square (LS)-Differenz zugunsten der Duodopa-Behandlungsgruppe (Tabelle 3).

Die primären Endpunktergebnisse wurden durch eine *Mixed Model Repeated Measures* (MMRM)-Analyse unterstützt, die die Veränderung seit Studienbeginn zu jeder Studienvisite nach Studienbeginn untersuchte. Diese Analyse der „OFF“-Phase zeigte in Woche 4 eine statistisch signifikante größere Verbesserung der Duodopa-Gruppe über die LC-orale Gruppe, und es wurde gezeigt, dass die Verbesserung in Woche 8, 10 und 12 statistisch signifikant ist.

Auf Basis der Daten des *Parkinson's Disease Diary*® stand diese Veränderung in der „OFF“-Phase zwischen der Duodopa-Behandlungsgruppe und der aktiven Kontrollgruppe in Zusammenhang mit einer statistisch signifikanten LS-Durchschnittsdifferenz von Studienbeginn in der durchschnittlichen täglichen normalisierten „ON“-Phase ohne beschwerliche Dyskinesie. Die Werte zu Studienbeginn wurden drei Tage vor der Randomisierung und nach 28 Tagen standardisierter oraler Therapie gesammelt.

Tabelle 3 Veränderung von Studienbeginn bis zum Endpunkt in der „Off“-Phase und in der „On“-Phase ohne beschwerliche Dyskinesie

| Behandlungsgruppe | n | Studienbeginn (Mittelwert (SD) (Stunden) | Endpunkt (SD) (Stunden) | LS Mittelwert (SE) der Veränderung (Stunden) | LS Mittelwert (SE) der Differenz (Stunden) | p Wert |
|---|----|--|-------------------------------|---|--|--------|
| Primäre Messung | | | | | | |
| „Off“-Phase | | | | | | |
| Aktive Kontrolle ^a | 31 | 6,90 (2,06) | 4,95 (2,04) | -2,14 (0,66) | | |
| Duodopa | 35 | 6,32 (1,72) | 3,05 (2,52) | -4,04 (0,65) | -1,91 (0,57) | 0,0015 |
| Sekundäre Messung | | | | | | |
| „On“-Phase ohne beschwerliche Dyskinesie | | | | | | |
| Aktive Kontrolle | 31 | 8,04 (2,09) | 9,92 (2,62) | 2,24 (0,76) | | |
| Duodopa | 35 | 8,70 (2,01) | 11,95 (2,67) | 4,11 (0,75) | 1,86 (0,65) | 0,0059 |

SD = Standardabweichung; SE = Standard-Error

^a Aktive Kontrolle, orale Tabletten Levodopa/Carbidopa 100/25 mg

Die Analysen anderer sekundärer Endpunkte zur Wirksamkeit, in der Reihenfolge des hierarchischen Testverfahrens, zeigten für Duodopa im Vergleich zu oralem Levodopa/Carbidopa statistisch signifikante Ergebnisse für den *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) *Summary Index* (Lebensqualität bei Parkinsonerkrankung), *Clinical Global Impression (CGI-I) Score* und *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) Teil-II-Score (ADL = Aktivitäten im täglichen Leben). Der *PDQ-39 Summary Index* zeigte in Woche 12 eine Abnahme gegenüber Studienbeginn von 10,9 Punkten. Andere sekundäre Endpunkte, UPDRS Teil III Score, *EQ-5D-Summary-Index* und *ZBI-Gesamt-Score*, erreichten auf Basis des hierarchischen Testverfahrens keine statistische Signifikanz.

Eine offene, einarmige, multizentrische Phase-3-Studie wurde durchgeführt, um über 12 Monate die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Duodopa an 354 Patienten zu prüfen. Die Zielpopulation waren auf Levodopa ansprechende Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und, trotz optimierter Behandlung mit gegen die Parkinson-Krankheit verfügbaren Arzneimitteln, schweren motorischen Fluktuationen. Die durchschnittliche tägliche normalisierte „Off“-Phase änderte sich um – 4,44 Stunden von Studienbeginn bis zum Endpunkt (6,77 Stunden zu Studienbeginn und 2,32 Stunden bis zum Endpunkt) mit einer entsprechenden Zunahme von 4,8 Stunden in der „On“-Phase ohne Dyskinesie.

Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie wurde durchgeführt, um über 12 Wochen die Wirkung von Duodopa auf Dyskinesien im Vergleich zu einer optimierten medikamentösen Behandlung (*optimized medical treatment*, OMT) bei 61 Patienten zu untersuchen. Die Zielpopulation war auf Levodopa ansprechende Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und mit unzureichend kontrollierten motorischen Fluktuationen unter OMT, die zu Baseline einen Gesamt-Score von ≥ 30 auf der *Unified Dyskinesia Rating Scale* (UDysRS) aufwiesen. Die Veränderung von Baseline bis Woche 12 hinsichtlich des UDysRS-Gesamt-Scores (primärer Endpunkt zur Wirksamkeit) zeigte eine statistisch signifikante mittlere LS-Differenz (-15,05; $p < 0,0001$) zugunsten des Duodopa-Behandlungsarms gegenüber OMT. Die Analyse der sekundären Endpunkte zur Wirksamkeit anhand eines Testverfahrens mit fester Reihenfolge zeigte statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Duodopa im Vergleich zu OMT für die „On“-Phase ohne störende Dyskinesie, gemessen anhand des PD-Tagebuchs, für den zusammenfassenden Index des *Parkinson's Disease Questionnaire-8* (PDQ 8), den *Clinical Global Impression Change (CGI-C) Score*, den UPDRS-Teil-II-Score und für die „Off“-Phase, gemessen anhand des PD-Tagebuchs. Der UPDRS-Teil-III-Score erreichte keine statistische Signifikanz.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Duodopa bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen, und seine Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

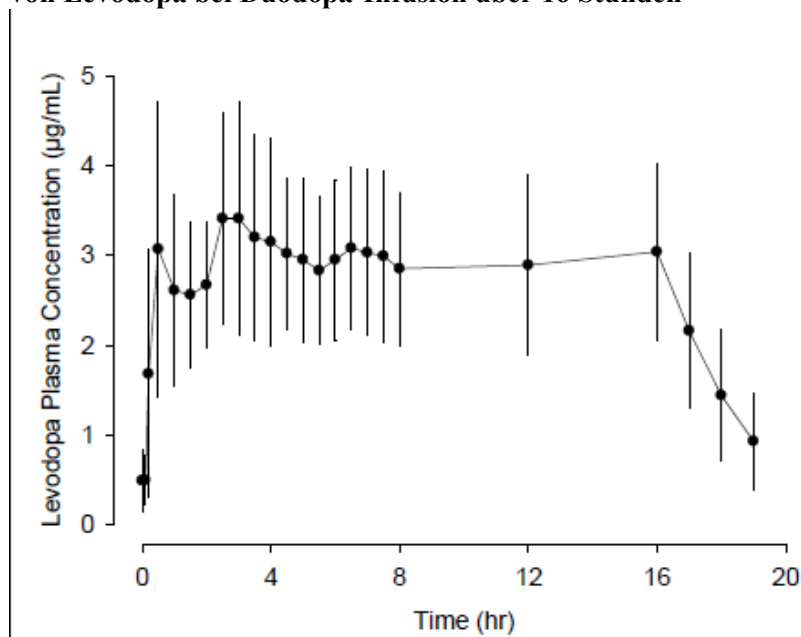
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 Tabletten mit sofortiger Freisetzung, die Levodopa/Carbidopa enthalten, wird mit 84 – 99 % beschrieben. Nach einer Analyse zur Pharmakokinetik in der Population einer Kreuzstudie liegt es nahe, dass die Levodopa-Bioverfügbarkeit von Duodopa mit oralen Tabletten mit Levodopa/Carbidopa (100/25 mg) vergleichbar ist.

In einer Phase-1-Studie wurden bei intrajejunaler Verabreichung von Duodopa schnell therapeutische Levodopa-Plasmaspiegel erreicht und über den Infusionsverlauf konsistente Levodopaspiegel aufrechterhalten. Nach Beendigung der Infusion nahmen die Levodopaspiegel schnell ab (Abbildung 1). Die Intra-Patienten-Variabilität der Levodopa-Plasma-Konzentrationen war im Betrachtungszeitraum von Stunde 2 bis Stunde 16 nach Infusionsbeginn niedrig (13 %).

Abbildung 1 Plasma-Konzentrationen (Mittelwert ± Standardabweichung) gegenüber Zeitprofil von Levodopa bei Duodopa-Infusion über 16 Stunden



In einer Duodopa-Phase-3-Studie (doppelblind, aktiv kontrolliert) war die Intra-Patienten-Variabilität in den Levodopa-Plasmakonzentrationen für Patienten, die mit Duodopa behandelt wurden, niedriger (21 %) als bei Patienten, die mit oralen verkapselten Levodopa/Carbidopa-Tabletten (100/25 mg) behandelt wurden (67 %).

Verteilung

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. Das Verteilungsverhältnis für Levodopa zwischen Erythrozyten und Plasma ist annähernd 1. Die Proteinbindung von Levodopa im Plasma ist

vernachlässigbar (ungefähr 10 % - 30 %). Levodopa wird durch einen Trägermechanismus für große neutrale Aminosäuren ins Gehirn transportiert.

Carbidopa wird annähernd zu 36 % an Plasmaprotein gebunden. Carbidopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Biotransformation und Elimination

Bei Verabreichung mit Carbidopa beträgt die Eliminations-Halbwertszeit für Levodopa ca. 1,5 Stunden. Levodopa wird vollständig durch Metabolisierung eliminiert, und die gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Es sind vier Stoffwechselwege bekannt, aber Levodopa wird hauptsächlich durch Metabolisierung durch zwei Enzyme, die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AAAD) und die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), eliminiert. Andere Metabolismuswege sind Transaminierung und Oxidation. Die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch AAAD ist der enzymatische Hauptweg, wenn kein Enzyminhibitor mit verabreicht wird. Wenn Levodopa zusammen mit Carbidopa angewendet wird, wird die Decarboxylase gehemmt, so dass die Metabolisierung über die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) der vorherrschende Stoffwechselweg wird. O-Methylierung von Levodopa durch COMT bildet 3-O-Methyldopa.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten (α -Methyl-3-Methoxy-4-Hydroxyphenylpropionsäure und α -Methyl-3,4-Dihydroxyphenylpropionsäure) metabolisiert. Diese zwei Metaboliten werden primär unverändert oder als Glukuronidkonjugate in den Urin eliminiert. Unverändertes Carbidopa macht 30 % der gesamten Urinausscheidung aus. Die Eliminationshalbwertszeit von Carbidopa beträgt ungefähr 2 Stunden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten zeigen keine spezielle Gefährdung des Menschen basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential. 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 deutliche systemische Toxizität, vor allem bei Exposition über die Atemwege. Diese Studien zeigten, dass Hydrazin hepatotoxisch ist, ZNS-Toxizität aufweist (allerdings nicht nach oraler Aufnahme beschrieben) und sowohl genotoxisch als auch karzinogen ist (siehe auch Abschnitt 4.4).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 15 Wochen

Nach Anbruch: Sofort verbrauchen. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann das Arzneimittel bis zu 24 Stunden lang verwendet werden. Nicht aufgebrauchte Restmengen verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gekühlt lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gesamtmenge von 100 ml im PVC-Beutel in einer Schutzkassette aus Hartplastik.
Karton mit 7 Kassetten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Kassetten sind nur für den Einmalgebrauch gedacht.

Eine geöffnete Kassette darf nicht wieder verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind gemäß den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber in Deutschland:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße

67061 Ludwigshafen

Deutschland

Hotline: 0800 222843 0 (gebührenfrei aus dem deutschen Festnetz)

Tel.: +49 (0) 611-1720-0

Zulassungsinhaber in Österreich:

AbbVie GmbH

Lemböckgasse 61/3.OG

1230 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

DE: Zul.-Nr.: 59725.00.00

AT und LI: Z.Nr.: 1-25624

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

DE: 21. Oktober 2004

AT: 24. November 2004

Datum der Erteilung der letzten Verlängerung der Zulassung:

DE: 04. November 2009

AT: 21. Jänner 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

DE: Verschreibungspflichtig

AT: Rezept- und apothekenpflichtig