Stalevo®

Orion Pharma AG

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Levodopum, Carbidopum ut Carbidopum monohydricum, Entacaponum.

Hilfsstoffe

Tablettenkern:

Maydis amylum, mannitolum (E421), carmellosum natricum conexum (corresp natrium 1.61 mg (50/12.5/200 mg), 1.79 mg (75/18.75/200 mg), 2.16 mg (100/25/200 mg), 2.27 mg (125/31.25/200 mg), 2.59 mg (150/37.5/200 mg), 2.69 mg (200/50/200 mg)), povidonum, magnesii stearas.

Film-Überzug bei 50/12.5/200 mg, 100/25/200 mg und 150/37.5/200 mg:

Hypromellosum, saccharum (1.18 mg (50/12.5/200 mg), 1.55 mg (100/25/200 mg), 1.91 mg (150/37.5/200 mg)), E 171, E 172 (flavum), E 172 (rubrum), magnesii stearas, polysorbatum 80, glycerolum (85 %) (E 422).

Film-Überzug bei 75/18.75/200 mg, 125/31.25/200 mg und 200/50/200 mg:

Hypromellosum, saccharum (1.35 mg (75/18.75/200 mg), 1.62 mg (125/31.25/200 mg), 2.26 mg (200/50/200 mg)), E 171, E 172 (rubrum), magnesii stearas, polysorbatum 80, glycerolum (85 %) (E 422).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Filmtablette Stalevo 50/12.5/200 enthält: 50 mg Levodopum, 12.5 mg Carbidopum, 200 mg Entacaponum.

1 Filmtablette Stalevo 75/18.75/200 enthält: 75 mg Levodopum, 18.75 mg Carbidopum, 200 mg Entacaponum.

1 Filmtablette Stalevo 100/25/200 enthält: 100 mg Levodopum, 25 mg Carbidopum, 200 mg Entacaponum.

1 Filmtablette Stalevo 125/31.25/200 enthält: 125 mg Levodopum, 31.25 mg Carbidopum, 200 mg Entacaponum.

1 Filmtablette Stalevo 150/37.5/200 enthält: 150 mg Levodopum, 37.5 mg Carbidopum, 200 mg Entacaponum.

1 Filmtablette Stalevo 200/50/200 enthält: 200 mg Levodopum, 50 mg Carbidopum, 200 mg Entacaponum.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Stalevo ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit bestimmt, welche fluktuierende motorische Symptome (so genannte Enddosis bzw. on-off Symptome) aufweisen, die unter Levodopa/Dopadecarboxylasehemmerbehandlung nicht stabilisiert sind.

Dosierung/Anwendung

Jede Filmtablette Stalevo ist als ganze Filmtablette einzunehmen. Die Einnahme kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (s. «Pharmakokinetik»).

Die optimale tägliche Dosierung muss bei jedem Patienten durch sorgfältige Titrierung ermittelt werden. Die Tagesdosis sollte vorzugsweise unter Verwendung einer der verfügbaren Tablettenstärken optimiert werden. Patienten sollten angewiesen werden, pro Verabreichung stets nur eine Filmtablette Stalevo einzunehmen. Erfahrungen mit Tagesdosen von über 200 mg Carbidopa sind begrenzt. Die empfohlene Tageshöchstdosis Entacapon beträgt 2'000 mg. Dies entspricht für die Tablettenstärken bis 150 mg/37.5 mg/200 mg einer Tageshöchstdosis von 10 Stalevo Filmtabletten, und für die Tablettenstärke 200 mg/50 mg/200 mg einer Tageshöchstdosis von 7 Stalevo Filmtabletten. Bei Patienten, die weniger als 70–100 mg Carbidopa pro Tag erhalten, treten mit grösserer Wahrscheinlichkeit Übelkeit und Erbrechen auf.

Umstellung von Patienten von Levodopa/DDC (Dopa-Decarboxylase)-Hemmer (Carbidopa oder Benserazid) und Entacapon auf Stalevo:

a. Patienten, die derzeit mit Entacapon und mit Levodopa/Carbidopa mit normaler Wirkstoff-Freisetzung in einer Dosierung behandelt werden, die einer Stalevo-Tablettenstärke entsprechen, können direkt auf die entsprechenden Stalevo Filmtabletten umgestellt werden. Beispielsweise kann ein Patient, der viermal täglich eine Tablette Levodopa/Carbidopa 50 mg/12.5 mg zusammen mit einer Tablette Entacapon 200 mg einnimmt, viermal täglich eine Stalevo Filmtablette zu 50 mg/12.5 mg/200 mg anstelle seiner bisherigen Dosen Levodopa/Carbidopa und Entacapon einnehmen.
b. Wenn Patienten gegenwärtig mit Entacapon und Levodopa/Carbidopa behandelt werden und die Dosierung dieser Substanzen nicht einer der verfügbaren Tablettenstärken der Stalevo Filmtabletten entspricht, sollte die Stalevo-Dosis sorgfältig angepasst werden, um eine optimale klinische Wirksamkeit zu erzielen. Zu Beginn der Behandlung sollte Stalevo so dosiert werden, dass die Dosis so genau wie möglich der gegenwärtigen täglichen Levodopa-Gesamtdosis entspricht.
c. Wenn eine Behandlung mit Stalevo bei Patienten begonnen wird, die derzeit mit Entacapon und Levodopa/Benserazid mit normaler Wirkstoff-Freisetzung behandelt werden, sollte Levodopa/Benserazid am Vorabend abgesetzt und die Behandlung mit Stalevo Filmtabletten am nächsten Morgen begonnen werden. Anfangs sollte eine Stalevo-Dosis gewählt werden, die entweder die gleiche Menge Levodopa enthält oder etwas mehr (5–10 %) Levodopa zuführt.

Umstellung von derzeit nicht mit Entacapon behandelten Patienten auf Stalevo

Die Einstellung auf Stalevo in einer der gegenwärtigen Behandlung entsprechenden Dosierung sollte bei Patienten mit Parkinsonkrankheit erwogen werden, welche fluktuierende motorische Symptome (sog. Enddosis bzw. on-off Symptome) aufweisen und unter ihrer derzeitigen Behandlung mit Levodopa/DDC-Hemmer mit normaler Wirkstoff-Freisetzung keinen stabilen Zustand erreicht haben.

Hinweis: Sollte keine Besserung der klinischen Symptome nach 3 Monaten eintreten, sollte die Behandlung mit Stalevo bei diesen Patienten unter Berücksichtigung der entsprechenden Empfehlungen und Vorsichtsmassnahmen abgesetzt werden. Für Patienten mit vorbestehenden Dyskinesien oder einer Levodopa-Tagesdosis über 800 mg wird eine direkte Umstellung von Levodopa/DDC-Hemmer auf Stalevo nicht empfohlen. Bei solchen Patienten ist zu empfehlen, die Behandlung mit einer separaten Gabe von Entacapon zu beginnen und die Levodopadosis nach Bedarf anzupassen, bevor auf Stalevo umgestellt wird.

Entacapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Es kann deshalb insbesondere bei Patienten mit Dyskinesie erforderlich sein, die Levodopa-Dosis um 10 bis 30 % innert den ersten Tagen bis Wochen nach Therapiebeginn zu reduzieren. Die Tagesdosis von Levodopa kann durch Verlängerung der Dosisintervalle reduziert werden und/oder durch Verminderung der Levodopa-Einzeldosis, entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten.

Dosisanpassung im Behandlungsverlauf

Wird eine höhere Dosis Levodopa erforderlich, sollte unter Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen die Erhöhung der Einnahmefrequenz und/oder die Gabe einer anderen Tablettenstärke erwogen werden.

Wenn weniger Levodopa erforderlich ist, sollte die Tagesgesamtdosis von Stalevo reduziert werden, entweder durch Senkung der Einnahmefrequenz, d.h. durch Verlängerung der Abstände zwischen den Einnahmen, oder durch Verwendung einer anderen Tablettenstärke von Stalevo.

Wenn andere Levodopa-Präparate zusammen mit Stalevo eingenommen werden, sind die empfohlenen Höchstdosen zu beachten.

Beendigung der Behandlung mit Stalevo

Wenn die Behandlung mit Stalevo (Levodopa/Carbidopa/Entacapon) beendet wird und der Patient auf eine Therapie mit Levodopa/DDC-Hemmer ohne Entacapon umgestellt werden soll, ist es notwendig, die Dosierung der anderen Antiparkinson-Arzneimittel anzupassen, insbesondere von Levodopa, um eine ausreichende Behandlung der Parkinson-Symptome sicherzustellen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist Stalevo kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Eine Niereninsuffizienz wirkt sich nicht auf die Pharmakokinetik von Entacapon aus. Zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Niereninsuffizienz liegen keine Studien vor. Eine Behandlung mit Stalevo sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, einschliesslich Dialyse-Patienten mit besonderer Vorsicht erfolgen (s. «Pharmakokinetik»).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Stalevo-Dosis nicht angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stalevo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht untersucht worden. Es stehen keine Daten zur Verfügung. Stalevo ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»).

Kontraindikationen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Levodopa, Carbidopa oder Entacapon oder einem der weiteren Bestandteile des Arzneimittels.
- Leberinsuffizienz.
- Engwinkelglaukom.
- Verdächtige, bisher nicht diagnostizierte Hautläsion oder ein Melanom in der Anamnese.
- Phäochromozytom, wegen des erhöhten Risikos einer hypertensiven Krise.
- Die gleichzeitige Anwendung von Stalevo und eines nicht-selektiven Monoaminoxidase-Hemmers (MAO-A und MAO-B), z.B. Phenelzin oder Tranylcypromin, ist kontraindiziert. Auf ähnliche Weise ist die gleichzeitige Anwendung eines selektiven MAO-A-Hemmers und eines selektiven MAO-B-Hemmers in Kombination mit Stalevo kontraindiziert (s. «Interaktionen»). Stalevo kann jedoch in Kombination mit Selegilin (ein selektiver MAO-B-Hemmer) angewendet werden, doch sollte die tägliche Selegilindosis 10 mg nicht überschreiten.
- Malignes Neuroleptischen Syndrom (MNS) und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.
- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Da Stalevo ein Arzneimittel ist, das Levodopa enthält, wird es nicht zur Behandlung von arzneimittelbedingten extrapyramidalen Reaktionen empfohlen.

Stalevo sollte bei Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit, einer schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankung, Asthma bronchiale, einer Nieren- oder endokrinen Erkrankung beziehungsweise einem Magenulkus oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte wegen des Levodopagehalts mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Wie mit Levodopa-Therapie allein und mit anderen Levodopakombinationen, ist es möglich, dass bei Patienten mit einem Magen- oder Duodenal-Ulkus in der Vorgeschichte die Wahrscheinlichkeit einer gastrointestinalen Blutung erhöht wird.

Vorsicht ist auch erforderlich, wenn Patienten mit Stalevo behandelt werden, die anamnestisch einen Myokardinfarkt haben und unter residuellen AV-Knoten-, atrialen oder ventrikulären Arrhythmien leiden. Bei solchen Patienten sollte die Herzfunktion während der anfänglichen Dosisanpassung besonders sorgfältig beobachtet werden.

Alle mit Stalevo behandelten Patienten sollten im Hinblick auf psychische Auffälligkeiten (z.B. Halluzinationen und Psychosen), depressive Verstimmungen mit Suizidneigung oder andere schwere Verhaltensauffälligkeiten beobachtet werden. Patienten, mit Psychose, auch in der Vorgeschichte, sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung dopaminrezeptorenblockierender Antipsychotika, insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten, mit Stalevo sollte vorsichtig erfolgen und der Patient sollte engmaschig auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung bzw. eine Verschlechterung der Parkinson-Symptome hin überwacht werden.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Stalevo behandelt werden, sofern der intraokulare Druck unter Kontrolle ist und der Patient im Hinblick auf Veränderungen des intraokularen Drucks beobachtet wird.

Levodopa kann orthostatische Hypotension verursachen, und Entacapon kann dieses Phänomen, verstärken. Daher sollte die Behandlung mit Stalevo bei Patienten, die weitere Arzneimittel mit hypotensiver Wirkung einnehmen, besonders sorgfältig erfolgen.

Die Kombination von Entacapon und Levodopa ist bei Parkinson-Patienten mit Müdigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht worden. Das plötzliche Einschlafen kann auch ohne vorherige Warnzeichen oder vorhergehende Schläfrigkeit auftreten und auch ohne, dass sich der Patient dieser Episoden plötzlich eintretenden Einschlafens bewusst ist. Die Patienten müssen über dieses Risiko informiert werden. Die Patienten müssen davor gewarnt werden, Kraftfahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich schläfrig fühlen oder bereits plötzliches Einschlafen aufgetreten war. Beim Auftreten von Schläfrigkeit oder plötzlichem Einschlafen sollte eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung erwogen werden (s. «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen»).

In klinischen Studien traten unerwünschte dopaminerge Effekte wie z.B. Dyskinesien häufiger bei Patienten auf, die Entacapon gemeinsam mit Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Selegilin oder Amantadin einnahmen verglichen mit Patienten, die Placebo in dieser Kombination erhalten hatten.

Wenn ein Patient, der gegenwärtig kein Entacapon erhält, auf Stalevo eingestellt wird, muss die Dosierung der anderen Anti-Parkinson- Arzneimittel möglicherweise angepasst werden (s. «Dosierung/Anwendung»).

In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit Parkinson-Krankheit eine Rhabdomyolyse als Folge schwerer Dyskinesien oder eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) beobachtet. Unter Behandlung mit Entacapon wurden einzelne Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet.

Patienten, insbesondere die mit einer neuroleptischen Begleitmedikation, sollten nach abrupter Dosisreduktion oder abruptem Absetzen von Levodopa engmaschig überwacht werden.

Das MNS, einschliesslich Rhabdomyolyse und Hyperthermie, ist durch motorische Symptome (Rigor, Myoklonus, Tremor), psychopathologische Auffälligkeiten (z.B. Unruhe, Verwirrung, Koma), vegetative Dysfunktion (Tachykardie, instabiler Blutdruck) und eine erhöhte Creatinphosphokinase im Serum gekennzeichnet. In manchen Fällen treten nur einige dieser Symptome und/oder Befunde auf. Die frühzeitige Diagnosestellung ist für eine angemessene Behandlung des MNS ausserordentlich wichtig. Beim plötzlichen Absetzen von Antiparkinson-Arzneimitteln wurde über ein dem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelndes Syndrom mit Rigor, Temperaturerhöhung, psychischen Veränderungen und einer erhöhten Creatinphosphokinase berichtet.

Einzelne Fälle von MNS wurden insbesondere im Anschluss an eine abrupte Reduktion oder abruptes Absetzen von Entacapon beobachtet. Wenn erforderlich sollten Stalevo und andere dopaminerge Substanzen vorsichtig abgesetzt werden und sobald Symptome trotz dem langsamen Ausschleichen von Stalevo auftreten, die Levodopadosis falls notwendig erhöht werden. Die Umstellung von Stalevo auf Levodopa/DDC-Hemmer ohne Entacapon muss vorsichtig erfolgen. Wenn erforderlich, sollte die Umstellung einer Behandlung mit Stalevo auf Levodopa und einen DDC-Hemmer ohne Entacapon oder auf eine andere dopaminerge Behandlung langsam erfolgen, und eine Erhöhung der Levodopa-Dosis kann erforderlich sein (s. «Dosierung/Anwendung»).

Aufgrund der Wirkungsweise von Entacapon kann Stalevo in den Metabolismus solcher Arzneimittel eingreifen, die eine Catechol-Gruppe aufweisen, und auf diese Weise deren Wirkung potenzieren. Daher sollte Stalevo mit besonderer Vorsicht an Patienten verabreicht werden, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die von COMT verstoffwechselt werden oder die Catecholamine freisetzen, z.B. Isoprenalin, Ephedrin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Alpha-Methyldopa und Apomorphin (s. «Interaktionen»).

Ist eine Vollnarkose erforderlich, so kann die Behandlung mit Stalevo fortgeführt werden, solange der Patient Flüssigkeit und Arzneimittel oral einnehmen darf. Wenn die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden muss, kann Stalevo, sobald die orale Einnahme von Arzneimitteln wieder möglich ist, in der gleichen Dosierung wie vorher wieder verabreicht werden.

Wie bei der Behandlung mit Levodopa, wird während einer längeren Therapie mit Stalevo eine regelmässige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, sowie der hämatopoietischen und Herz-/Kreislauf-Funktion empfohlen.

Für Patienten, die eine Diarrhö entwickeln, wird eine Überwachung des Gewichtes, des Flüssigkeitshaushaltes und ggf. des Elektrolythaushaltes empfohlen. Länger dauernder oder anhaltender Durchfall, der in Zusammenhang mit Stalevo vermutet wird, kann ein Anzeichen von Kolitis sein. Bei Auftreten von länger dauernder oder anhaltender Diarrhö sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung und Abklärungen in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die innerhalb kurzer Zeit zunehmend unter Appetitlosigkeit, Schwächegefühl und Gewichtsverlust leiden, muss eine allgemeinärztliche Untersuchung inkl. Leberfunktionstest in Betracht gezogen werden.

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa eine Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Das DDS ist eine Suchterkrankung, die zu einer übermässigen Anwendung dieses oder anderer dopaminerger Arzneimittel führt. Vor Beginn der Behandlung müssen Patienten und Betreuungspersonen auf das potenzielle Risiko für das Auftreten eines DDS hingewiesen werden (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Patienten sollten regelmässig im Hinblick auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und ihre Betreuer sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen, Levodopa enthaltenden Arzneimittel, wie Stalevo, behandelt werden, Verhaltenssymptome von Impulskontrollstörungen wie pathologisches Spielen/Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geld ausgeben oder Kaufsucht sowie Essanfälle und Esssucht auftreten können (s. «Unerwünschte Wirkungen»). Wenn solche Symptome auftreten, wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

Zwischen der Einnahme von Stalevo und Eisenpräparaten sollte ein zeitlicher Abstand von 2–3 Stunden liegen, da Levodopa und Entacapon im Magendarmtrakt Chelatkomplexe mit Eisen bilden können (s. «Interaktionen»).

Stalevo enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorbtion oder einer Sucrase-Isomaltase Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 25.94 mg Natrium bei Verabreichung der Tageshöchstdosis von Stalevo. Dies entspricht 1.3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Interaktionen

Andere Anti-Parkinson-Arzneimittel

Bisher gibt es keine Hinweise auf Wechselwirkungen, die den gleichzeitigen Gebrauch der üblichen Anti-Parkinson-Medikation und Stalevo ausschliessen könnten.

Entacapon in hoher Dosierung kann die Resorption von Carbidopa beeinflussen. Es ist jedoch keine Wechselwirkung mit Carbidopa in der für Entacapon empfohlenen Dosierung (200 mg Entacapon bis zu 10 x/d) bekannt.

Die Wechselwirkung zwischen Entacapon und Selegilin wurde wiederholt in Mehrfachdosis-Studien bei Parkinson-Patienten, die mit Levodopa/DDC-Hemmer behandelt wurden, untersucht. Wechselwirkungen sind in diesen Studien nicht aufgetreten: Die gleichzeitige Einnahme von Selegilin und Carbidopa-Levodopa wurde aber mit schwerwiegender orthostatischer Hypotonie in Verbindung gebracht, die aber nicht alleine auf Carbidopa-Levodopa zurückzuführen war.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Stalevo und Selegilin sollte die Tagesdosis von Selegilin 10 mg nicht überschreiten.

Die Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg Bromocriptin ergab keinen offensichtlichen Effekt auf die Kinetik von Entacapon 200 mg nach Einmalgabe.

Die gleichzeitige Verabreichung von Entacapon 200 mg und Bromocriptin 5 mg ergab im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bromocriptin einen Anstieg von Cmax und AUC0-t (38 %; 19 %). Auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen sollte daher geachtet werden.

Besondere Vorsicht ist angebracht, wenn folgende Arzneimittel zusätzlich zu einer Therapie mit Levodopa angewendet werden:

Antihypertensiva

Symptomatische, orthostatische Hypotonie kann auftreten, wenn Levodopa zusätzlich zu blutdrucksenkende Arzneimittel gegeben wird. Die Anpassung der Dosis des jeweiligen Antihypertensivums kann erforderlich sein.

Antidepressiva

In seltenen Fällen sind auf die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/Carbidopa Reaktionen wie Bluthochdruck und Dyskinesien gefolgt. Die Wechselwirkung von Entacapon und Imipramin sowie von Entacapon und Moclobemid sind anhand von Studien mit Einzeldosen bei gesunden freiwilligen Probanden untersucht worden. Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet. Eine erhebliche Zahl von Patienten mit Parkinson-Krankheit sind mit einer Kombination von Levodopa, Carbidopa sowie Entacapon und einer Reihe verschiedener Substanzen behandelt worden, einschliesslich MAO-A-Hemmer, trizyklischer Antidepressiva, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie beispielsweise Desipramin, Maprotilin und Venlafaxin sowie Arzneimittel, die über COMT metabolisiert werden (z.B. Substanzen mit Catechol-Struktur wie Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, alpha-Methyldopa, Apomorphin und Paroxetin). Es wurden keine pharmakodynamischen Wechselwirkungen beobachtet. Vorsicht ist jedoch angebracht, wenn diese Substanzen zeitgleich mit Entacapon angewendet werden (s. «Kontraindikationen» sowie «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Sonstige Arzneimittel

Dopamin-Rezeptorantagonisten (Neuroleptika, wie z.B. Phenothiazine, Butyrophenone, Risperidon und Antiemetika, wie z.B. Metoclopramid), Isoniazid, Phenytoin und Papaverin können die therapeutische Wirkung von Levodopa beeinträchtigen. Patienten, die diese Arzneimittel zeitgleich mit Stalevo einnehmen, sollten im Hinblick auf einen Wirksamkeitsverlust sorgfältig beobachtet werden.

Aufgrund der Affinität von Entacapon für Cytochrom P450 2C9 in vitro (s. «Pharmakokinetik») interagiert Stalevo möglicherweise mit Arzneimitteln, die über dieses Isoenzym verstoffwechselt werden, wie zum Beispiel S-Warfarin und S-Phenprocoumon. In zahlreichen Studien mit gesunden Probanden hat Entacapon die Plasmaspiegel von S-Warfarin nicht beeinflusst, während sich die Area Under the Curve (AUC) bei R-Warfarin um 18 % [90 % Vertrauensintervall: 11–26 %] erhöhte. Die International Normalized Ratio (INR) erhöhte sich um durchschnittlich 13 % [90 % Vertrauensintervall: 6–19 %]. Daher wird bei Patienten, die Cumarinderivate erhalten, eine Überprüfung des INR empfohlen, bevor Stalevo verabreicht wird.

Sonstige Wechselwirkungen

Da Levodopa mit bestimmten Aminosäuren konkurriert, kann die Resorption von Stalevo bei manchen Patienten, die viel Eiweiss mit der Nahrung zu sich nehmen, beeinträchtigt sein. Levodopa und Entacapon können mit Eisen im Gastrointestinaltrakt Chelate bilden. Daher sollte bei der Einnahme von Stalevo und eisenhaltigen Präparaten ein zeitlicher Abstand von mindestens 2–3 Stunden eingehalten werden (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Stalevo kann Patienten mit Parkinson-Krankheit, die Vitaminpräparate mit Pyridoxin-Hydrochlorid (Vitamin B6) einnehmen, verabreicht werden.

In vitro Daten: Entacapon bindet an Bindungsstelle II des Humanalbumins. An diese Stelle binden auch verschiedene andere Arzneimittel, einschliesslich Diazepam und Ibuprofen. Den Ergebnissen verschiedener in vitro Studien zufolge ist bei therapeutischen Wirkstoffspiegeln keine bedeutende Verdrängung zu erwarten. So gibt es bislang keine Hinweise auf dementsprechende Wechselwirkungen.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Die Auswirkungen von Stalevo auf die Schwangerschaft des Menschen sind unbekannt, doch bei Kaninchen haben sowohl Levodopa als auch die Kombination von Carbidopa und Levodopa Fehlbildungen der inneren Organe und des Skeletts herbeigeführt. Daher darf Stalevo während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klar notwendig.

Stillzeit

Levodopa geht in die menschliche Muttermilch über. Es wurde nachgewiesen, dass die Milchbildung während einer Behandlung mit Levodopa unterdrückt wird. Carbidopa und Entacapon gingen bei Tieren in die Milch über, jedoch ist nicht bekannt, ob dies auch beim Menschen der Fall ist. Über die Sicherheit von Levodopa, Carbidopa oder Entacapon bei Säuglingen ist nichts bekannt. Frauen dürfen während der Behandlung mit Stalevo nicht stillen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Die Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon kann Schwindel und orthostatische Beschwerden verursachen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Daher ist beim Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Patienten, die mit Stalevo behandelt werden und über Müdigkeit oder plötzliches Einschlafen klagen, dürfen keine Kraftfahrzeuge führen oder Tätigkeiten verrichten, bei denen die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit für sich oder andere die Gefahr einer schweren Verletzung oder Lebensgefahr zur Folge haben könnte (z.B. durch Bedienen von Maschinen), bis solche Ereignisse abgeklungen sind. Die Patienten sind über diese Problematik zu informieren und sollten von solchen Tätigkeiten Abstand nehmen, bis ausreichende Erfahrungen über ihre Beeinträchtigung vorliegen.

Unerwünschte Wirkungen

Stalevo ist eine Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon in einem Präparat. Es ist daher prinzipiell mit allen unerwünschten Wirkungen zu rechnen, die bei der Anwendung von Levodopa/Carbidopa und bei der Anwendung der Kombination von Entacapon mit Levodopa/DDC-Hemmer möglich sind.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen von Stalevo sind Dyskinesien, die bei etwa 19 % der Patienten auftreten; gastrointestinale Symptome einschliesslich Übelkeit und Diarrhö bei jeweils etwa 15 % bzw. 12 % der Patienten; Muskel-, muskuloskelettale und Bindegewebsschmerzen bei etwa 12 % der Patienten und eine unbedenkliche rötlich-braune Verfärbung des Urins (Chromaturia) bei etwa 10 % der Patienten. In klinischen Studien mit Stalevo oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/Dopa-Decarboxylasehemmer (DDC-Hemmer) wurden als schwerwiegende Ereignisse gastrointestinale Blutungen (gelegentlich) und Angioödem (selten) beobachtet. Schwere Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen, Rhabdomyolyse und ein malignes neuroleptisches Syndrom können bei der Behandlung mit Stalevo auftreten, obwohl die Auswertung klinischer Studiendaten keine entsprechenden Fälle ergeben hat.

Zusammenstellung der unerwünschten Wirkungen

Die unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen wurden anhand der Auswertung gepoolter Daten aus elf doppelblinden klinischen Studien mit 3230 Patienten (1810 Patienten erhielten Stalevo oder Entacapon in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer und 1420 Patienten erhielten Placebo in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer oder Cabergolin in Kombination mit Levodopa/DDC-Hemmer) sowie anhand der seit Markteinführung von Entacapon zur kombinierten Anwendung mit Levodopa/DDC-Hemmer gesammelten Daten ermittelt.

Die unerwünschten Wirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, wobei die am häufigsten auftretende unerwünschte Wirkung zuerst genannt wird. Folgende Häufigkeitsangaben wurden verwendet: «*Sehr häufig» (≥1/10), «häufig» (≥1/100< 1/10), «gelegentlich» (≥1/1'000< 1/100), «selten» (≥1/10'000< 1/1'000), «sehr selten» (< 1/10'000), «nicht bekannt»* (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar, da anhand von klinischen oder epidemiologischen Studien keine valide Schätzung erfolgen kann).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtsverlust*, Appetitlosigkeit*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Halluzinationen, Desorientiertheit* abnorme Träume*, Angst, Schlaflosigkeit

Gelegentlich: Psychose, Unruhe*

Nicht bekannt: Suizidalität, Dopamin-Dysregulationssyndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Dyskinesie *(19 %)

Häufig: Verstärkung der Parkinson-Symptome (z.B. Bradykinesie)*, Tremor, «On-off»-Phänomen, Dystonie, mentale Beeinträchtigung (z.B. Gedächtnisstörungen, Demenz), Schläfrigkeit, Benommenheit/Schwindel*, Kopfschmerzen

Nicht bekannt: Malignes neuroleptisches Syndrom

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommen sehen

Herzerkrankungen

Häufig: Symptome der koronaren Herzkrankheit (z.B. Angina pectoris)** ausser Myokardinfarkt*, Herzrhythmusstörungen

Gelegentlich: Myokardinfarkt**

Gefässerkrankungen

Häufig: Orthostatische Hypotension, Hypertension

Gelegentlich: Gastrointestinale Blutungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö (15 %)*, Übelkeit (12 %)*

Häufig: Obstipation*, Erbrechen*, Dyspepsie, Abdominalschmerzen und -beschwerden, Mundtrockenheit*

Gelegentlich: Kolitis*, Dysphagie

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Auffälliger Leberfunktionstest*

Nicht bekannt: Hepatitis mit vorwiegend cholestatischen Erscheinungen (s. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen)*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Hautausschlag*, Hyperhidrose

Gelegentlich: Verfärbungen (z.B. Haut, Nägel, Haar, Schweiss)* ausser Urinverfärbungen (s. Nieren und Harnwege)

Selten: Angioödem

Nicht bekannt: Urticaria*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Muskel-, muskuloskelettale und Bindegewebsschmerzen (12 %)

Häufig: Muskelkrämpfe, Arthralgie

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Verfärbung des Urins (10 %)*, Harnwegsinfektionen

Gelegentlich: Harnverhalt

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Schmerzen im Brustkorb, peripheres Ödem, Sturzneigung, Gangstörung, Asthenie, Müdigkeit

Gelegentlich: Unwohlsein

*Unerwünschte Reaktionen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden oder häufiger (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 % gemäss Daten aus den klinischen Studien) unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten.

**Die Inzidenzraten zum Myokardinfarkt und anderen Symptomen der koronaren Herzkrankheit (0.43 % bzw. 1.54 %) basieren auf den Daten von 13 doppelblinden Studien, bei welchen 2082 Patienten mit motorischen end-of-dose-Fluktuationen Entacapon erhielten.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die vorwiegend Entacapon zugeordnet werden oder häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auftreten, sind in der Liste oben mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Einige dieser unerwünschten Wirkungen hängen mit der erhöhten dopaminergen Aktivität zusammen (z.B. Dyskinesie, Übelkeit und Erbrechen) und treten meistens zu Beginn der Behandlung auf. Die Verringerung der Levodopa-Dosis vermindert häufig den Schweregrad und die Häufigkeit dieser unerwünschten Wirkungen. Wenige unerwünschte Wirkungen gehen direkt auf den Wirkstoff Entacapon zurück, dazu gehören Diarrhö und rötlich-braune Verfärbung des Urins. Entacapon kann in einigen Fällen auch zu einer Verfärbung z.B. der Haut, der Nägel, der Haare und des Schweisses führen. Weitere unerwünschte Wirkungen, die in Liste oben mit einem Stern (*) markiert sind, traten in den klinischen Studien häufiger unter Entacapon als unter Levodopa/DDC-Hemmer allein auf (Differenz der Häufigkeit mindestens 1 %) oder basieren auf Einzelfallberichten unerwünschter Ereignisse nach der Markteinführung von Entacapon.

Krampfanfälle traten unter Levodopa/Carbidopa selten auf; ein ursächlicher Zusammenhang mit Levodopa/Carbidopa ist nicht gesichert.

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

Impulskontrollstörungen: Spielsucht/pathologisches Spielen, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geld ausgeben oder Kaufsucht sowie Essanfälle und Esssucht können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimittel, die Levodopa enthalten, einschliesslich Stalevo, behandelt werden (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die Verabreichung von Entacapon in Kombination mit Levodopa wurde mit einzelnen Fällen übermässiger Schläfrigkeit am Tag und mit Episoden plötzlichen Einschlafens in Zusammenhang gebracht (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen»).

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 ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter *www.swissmedic.ch*.

Überdosierung

Seit der Markteinführung wurden isolierte Fälle von Überdosierung berichtet, bei welchen die Tageshöchstdosen von Levodopa mindestens 10'000 mg und Entacapon mindestens 40'000 mg betrugen. Die akuten Symptome und Anzeichen bei diesen Fällen von Überdosierung umfassten Unruhe, Verwirrtheitszustand, Koma, Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Cheyne-Stokes-Atmung, Verfärbungen der Haut, Zunge und Bindehaut und Chromaturie. Die Behandlung einer akuten Überdosis Stalevo entspricht weitgehend der Behandlung einer akuten Überdosierung mit Levodopa. Pyridoxin kann jedoch nicht die Wirkung von Stalevo aufheben. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen, auch sollten allgemeine Hilfsmassnahmen mit sofortiger Magenspülung und wiederholter Verabreichung von Aktivkohle erfolgen. Diese Massnahmen können die Entfernung von Entacapon aus dem Körper fördern, insbesondere indem die Resorption/Reabsorption aus dem Gastrointestinaltrakt verringert wird. Die hinreichende Funktion von Atmung, Kreislauf und der Nieren sollten sorgfältig überwacht und die entsprechenden Hilfsmassnahmen eingeleitet werden. Ein EKG-Monitor sollte angeschlossen und der Patient im Hinblick auf die mögliche Entwicklung von Herzrhythmusstörungen überwacht werden. Wenn erforderlich, sollte eine entsprechende antiarrhythmische Behandlung erfolgen. Die Möglichkeit, dass ein Patient über Stalevo hinaus andere Arzneimittel eingenommen haben könnte, sollte berücksichtigt werden. Der Stellenwert der Dialyse zur Behandlung einer Überdosierung ist nicht bekannt.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N04BA03

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-Parkinson Arzneimittel, Dopamin und Dopamin-Derivate.

Wirkungsmechanismus

Levodopa, die Vorstufe von Dopamin, gehört zur Gruppe der dopaminergen Substanzen. Carbidopa, ein Hemmer der Dopa-Decarboxylase (DDC), und Entacapon, ein Hemmer der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), beeinflussen beide die therapeutischen Eigenschaften von Levodopa, haben aber keine therapeutische Wirkung in Abwesenheit von Levodopa.

Pharmakodynamik

Nach allen derzeit verfügbaren Erkenntnissen hängen die Symptome der Parkinson-Krankheit mit einem Dopaminmangel im Corpus striatum zusammen. Dopamin tritt nicht durch die Blut-Hirn-Schranke. Levodopa, die Vorstufe von Dopamin, tritt durch die Blut-Hirn-Schranke und bessert die Symptome der Erkrankung. Da Levodopa in der Peripherie in grossem Umfang abgebaut wird, erreicht nur ein kleiner Teil das zentrale Nervensystem, wenn Levodopa ohne Hemmer der abbauenden Enzyme verabreicht wird. Carbidopa und Benserazid sind periphere DDC-Hemmer, die den Abbau von Levodopa zu Dopamin in der Peripherie vermindern. Auf diese Weise steht mehr Levodopa für das Gehirn zur Verfügung. Wenn die Decarboxylierung von Levodopa durch die zusätzliche Verabreichung eines DDC-Hemmers vermindert wird, reicht eine niedrigere Dosis Levodopa aus, und Nebenwirkungen wie Übelkeit treten seltener auf.

Mit der Hemmung der Decarboxylase durch einen DDC-Hemmer führt der wichtigste Verstoffwechselungsweg über COMT, welche die Umwandlung von Levodopa zu 3-O-Methyldopa (3-OMD), einem potentiell schädlichen Abbauprodukt von Levodopa, katalysiert. Entacapon ist ein reversibler, spezifischer und hauptsächlich peripher wirksamer Hemmer von COMT, der für die gemeinsame Verabreichung mit Levodopa entwickelt wurde. Entacapon verlangsamt die Clearance von Levodopa aus dem Blut, so dass im pharmakokinetischen Profil von Levodopa eine grössere Area Under the Curve (AUC) resultiert. Infolgedessen ist die klinische Wirkung jeder Levodopa-Dosis ausgeprägter und dauert länger. Die Reversibilität der COMT-Hemmung unter Entacapon wurde durch Bioassays der COMT-Aktivität in Erythrozyten nachgewiesen. Die Hemmung von COMT in den Erythrozyten korreliert stark mit den Plasmaspiegeln des Arzneimittels.

Klinische Wirksamkeit

Der Nachweis der therapeutischen Wirkung beruht auf zwei doppelblinden Phase-III-Studien, in denen 376 Patienten mit Morbus Parkinson und «end-of-dose»- Fluktuationen zusammen mit jeder Dosis Levodopa/DDC-Hemmer entweder Entacapon oder Placebo erhielten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt. In Studie I wurde die tägliche ON-Zeit (Stunden) mittels eines Tagebuchs bestimmt. In Studie II wurde der Anteil der täglichen ON-Zeit bestimmt. Da die Wirkung von Stalevo Filmtabletten der Wirkung von Comtan 200 mg Tabletten, die zusammen mit den gängigen Carbidopa/Levodopa Tabletten mit normaler Wirkstoff-Freisetzung in entsprechender Dosierung eingenommen werden, entspricht, lassen sich diese Ergebnisse auf die Beschreibung der Wirkung von Stalevo übertragen.

Tabelle 1. Die Auswirkung von Entacapon auf die klinische Wirksamkeit von Levodopa

Studie I			
	Entacapon mit Levodopa/DDC-Hemmer (n = 85)	Placebo mit Levodopa/DDC-Hemmer (n = 86)	Differenz
	Mittelwert (± SD)	Mittelwert (± SD)	
Baseline*	9.3 ± 2.2	9.2 ± 2.5	

Woche 8–24*	10.7 ± 2.2	9.4 ± 2.6	1 h 20 min (8.3 %) VI 95 % 45 min, 1 h 56 min

Studie II			
	Entacapon (n = 103)	Placebo (n = 102)	Differenz
Baseline** (%)	60.0 ± 15.2	60.8 ± 14.0	
Woche 8–24** (%)	66.8 ± 14.5	62.8 ± 16.80	4.5 % (0 h 35 min) VI 95 % 0.93 %, 7.97 %

* tägliche ON-Zeit in Stunden

** Anteil der täglichen ON-Zeit %

VI = Vertrauensintervall

Es erfolgte eine entsprechende Verringerung der OFF-Zeit.

Die prozentuale Veränderung ausgehend von der Baseline, gemessen an der OFF-Zeit betrug -24 % in der mit Entacapon behandelten Gruppe und 0 % in der Placebogruppe in Studie I. Die entsprechenden Werte der Studie II betrugen -18 % und -5 %.

Pharmakokinetik

Absorption

Es gibt beträchtliche inter- und intra-individuelle Unterschiede bei der Resorption von Levodopa, Carbidopa und Entacapon. Sowohl Levodopa als auch Entacapon werden schnell resorbiert und eliminiert. Carbidopa wird etwas langsamer resorbiert und eliminiert als Levodopa. Wenn es allein, ohne die anderen beiden Wirkstoffe, verabreicht wird, beträgt die Bioverfügbarkeit von Levodopa 15–33 %, von Carbidopa 40–70 % und von Entacapon 35 % nach oraler Verabreichung von 200 mg. Nahrungsmittel, die reich an grossen, neutralen Aminosäuren sind, können die Resorption von Levodopa verzögern und verringern. Die Nahrung beeinflusst die Resorption von Entacapon nur unwesentlich. Der Nahrungseinfluss auf die Absorption der Wirkstoffe aus den Stalevo Filmtabletten wurde nicht untersucht.

Das Verteilungsvolumen sowohl von Levodopa (Vd 0.36–1.6 l/kg) als auch von Entacapon (Vd 0.27 l/kg) ist relativ klein. Für Carbidopa liegen keine Daten vor.

C_{max} von Entacapon wurde nach etwa einer Stunde erreicht, C_{max} von Carbidopa wurde etwa nach 2 bis 3 Stunden erreicht, dies jeweils nach oraler Verabreichung von Stalevo bei gesunden, männlichen und weiblichen freiwilligen Probanden/-innen im Alter von 45 bis 75 Jahren. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levodopa sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Pharmakokinetische Eigenschaften von Levodopa als Stalevo Filmtabletten in unterschiedlicher Dosisstärke bei gesunden älteren Probanden (Durchschnittswert ± Standardabweichung; n = Anzahl Probanden finalisiert)

Dosisstärke*	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	n
12.5–50–200 mg	1044 ± 314	437 ± 154	1.1 ± 0.5	41
25–100–200 mg	2906 ± 715	975 ± 247	1.4 ± 0.6	40
37.5–150–200 mg	3773 ± 1118	1272 ± 329	1.5 ± 0.9	39

* Carbidopa/Levodopa/Entacapon

Distribution

Levodopa bindet lediglich bis zu etwa 10–30 % an Plasmaproteine und Carbidopa etwa zu 36 %.

Entacapon wird zu 98 % an Plasmaproteine, vor allem Albumin, gebunden. Im menschlichen Plasma beträgt im therapeutischen Konzentrationsbereich der ungebundene Anteil ca. 2 %. Obwohl Entacapon stark an Proteine gebunden wird, haben in vitro Studien keine signifikante Verdrängung anderer stark gebundener Arzneimittel (z.B. Warfarin, Salicylsäure, Phenylbutazon oder Diazepam) gezeigt. Ebensowenig wurde es von einer dieser Substanzen in therapeutischen oder höheren Konzentrationen in signifikantem Ausmass verdrängt. Da Entacapon an der gleichen Stelle wie Ibuprofen, Naproxen und Diazepam an Albumin gebunden wird, könnte Entacapon bei hohen Dosen dieser Substanzen aus der Bindung verdrängt werden.

Metabolismus

Levodopa wird in grossem Umfang zu verschiedenen Abbauprodukten verstoffwechselt, wobei die Decarboxylierung durch Dopa-Decarboxylase (DDC) und O-Methylierug durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) die beiden wichtigsten Wege sind.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten abgebaut (α-methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionsäure und α-methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsäure), die als Glucuronide und unkonjugierte Substanzen mit dem Urin ausgeschieden werden. Unverändertes Carbidopa macht 30 % der gesamten Ausscheidung über den Urin aus.

Entacapon wird vor der Ausscheidung nahezu vollständig abgebaut, nur etwa 0.2 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der wichtigste Stoffwechselweg ist die Glucuronidierung von Entacapon und seines aktiven Metaboliten, des cis-Isomers, welches etwa 5 % der Gesamtmenge im Plasma

ausmacht. 10–20 % einer Entacapon-Dosis wird über den Urin und 80–90 % über die Galle mit den Faeces ausgeschieden. Von den Abbauprodukten von Entacapon, die im Urin nachweisbar sind, werden lediglich etwa 1 % durch Oxidation gebildet.

Elimination

Die Gesamtclearance für Levodopa bewegt sich im Bereich von 0.55–1.38 l/kg/h und für Entacapon im Bereich von 0.70 l/kg/h. Die Eliminationshalbwertzeit (t½) beträgt jeweils 0.6–1.3 Stunden für Levodopa, 2–3 Stunden für Carbidopa und 0.4–0.7 Stunden für Entacapon.

Aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertzeiten tritt bei wiederholter Verabreichung keine echte Akkumulation von Levodopa oder Entacapon auf.

Daten aus *in vitro* Studien, die an mikrosomalen Präparaten aus der menschlichen Leber durchgeführt wurden, sprechen dafür, dass Entacapon Cytochrom P450 2C9 (IC50 ~ 4 µM) hemmt. Entacapon hatte wenig oder keine inhibitorische Wirkung auf andere Isoenzyme von P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A und CYP2C19) (s. «Interaktionen»).

Kinetik spezieller Patientengruppen

Es wurden insgesamt 5 Bioäquivalenzstudien mit verschiedenen Dosierungen Stalevo versus korrespondierenden Dosierungen Levodopa/Carbidopa Tabletten in Kombination mit Entacapon Tabletten durchgeführt. Eine dieser Studien wurde mit jüngeren Probanden (20–40 Jahre alt) und vier mit älteren Probanden (45–77 Jahre alt) durchgeführt. Eine Analyse drei dieser Bioäquivalenzstudien zeigte vergleichbare Werte für Probanden zwischen 45 und 60 Jahren und älteren Probanden zwischen 60 und 75 Jahren: Die AUC von Carbidopa zeigte keine relevanten altersabhängigen Änderungen. Die AUC von Levodopa war in zwei von drei Studien bei den Probanden über 60 Jahren im Mittel 15 % bis 19 % höher als bei den jüngeren Probanden, die AUC von Entacapon war in zwei Studien jeweils im Mittel 11 % bzw. 28 % höher bei den Probanden über 60 Jahren.

Leberfunktionsstörungen

Der Abbau von Entacapon ist bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz verlangsamt (Child-Pugh-Klasse A und B), was zu einer erhöhten Entacapon-Konzentration im Plasma führt, sowohl in der Resorptions-, als auch in der Eliminationsphase.

Es gibt keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Carbidopa und Levodopa bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion (s. «Kontraindikationen»).

Nierenfunktionsstörungen

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Entacapon nicht. Es gibt keine speziellen Studien zur Pharmakokinetik von Levodopa und Carbidopa bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschliesslich Dialyse-Patienten sollte eine Behandlung mit Stalevo mit besonderer Vorsicht erfolgen (s. «Dosierung/Anwendung»). Bei Dialyse-Patienten können verlängerte Dosierungsintervalle für Stalevo erwogen werden.

Geschlecht

Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ist bei Frauen bedeutend höher als bei Männern. In pharmakokinetischen Studien mit Stalevo war die Bioverfügbarkeit von Levodopa bei Frauen grösser (im Mittel 40 % für AUC und 30 % für C_{max}) als bei Männern, während bei Carbidopa und Entacapon kein Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht.

Präklinische Daten

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Arzneimittelsicherheit, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und Kanzerogenität von Entacapon haben kein besonderes Risiko für Menschen aufgezeigt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung ist Anämie aufgetreten, wahrscheinlich wegen der eisenchelierenden Eigenschaft von Entacapon. Präklinische Daten zur Kombination von Entacapon, Levodopa und Carbidopa auf Grundlage konventioneller Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Studien zur Kanzerogenität haben kein besonderes Risiko für Menschen aufgezeigt.

Fertilität

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

Reproduktionstoxizität

Die Überprüfung toxischer Wirkung von Entacapon auf die Reproduktionsfähigkeit ergab ein vermindertes fetales Gewicht und eine leicht verzögerte Knochenentwicklung bei Kaninchen, die therapeutischen Dosierungen systemisch ausgesetzt waren. (Toxische Wirkung von Levodopa und Carbidopa, s. «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Sonstige Hinweise

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Positive Coombs-Tests sind aufgetreten, sowohl unter Levodopa/Carbidopa als auch unter Levodopa allein, aber eine hämolytische Anämie tritt sehr selten auf.

Levodopa/Carbidopa kann falsch positive Ergebnisse verursachen, wenn Teststreifen zur Bestimmung von Ketonen im Urin benutzt werden. Diese Reaktion wird durch Aufkochen der Urinprobe nicht verändert. Der Gebrauch von Methoden, die auf der Glukose-Oxidase beruhen, kann falsch negative Ergebnisse für Glucosurie ergeben.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) lagern.

Ausser Reichweitevon Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

56676 (Swissmedic).

Packungen

Stalevo 50/12.5/200 mg: Packungen zu 30 und 100 Filmtabletten [B].

Stalevo 75/18.75/200 mg: Packungen zu 30 und 100 Filmtabletten [B].

Stalevo 100/25/200 mg: Packungen zu 30 und 100 Filmtabletten [B].

Stalevo 125/31.25/200 mg: Packungen zu 30 und 100 Filmtabletten [B].

Stalevo 150/37.5/200 mg: Packungen zu 30 und 100 Filmtabletten [B].

Stalevo 200/50/200 mg: Packungen zu 30 und 100 Filmtabletten [B].

Zulassungsinhaberin

Orion Pharma AG, 6300 Zug.

Stand der Information

Dezember 2023.