



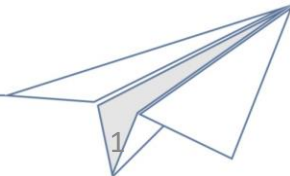
# Effekte beim Wechsel von Levodopa Präparaten



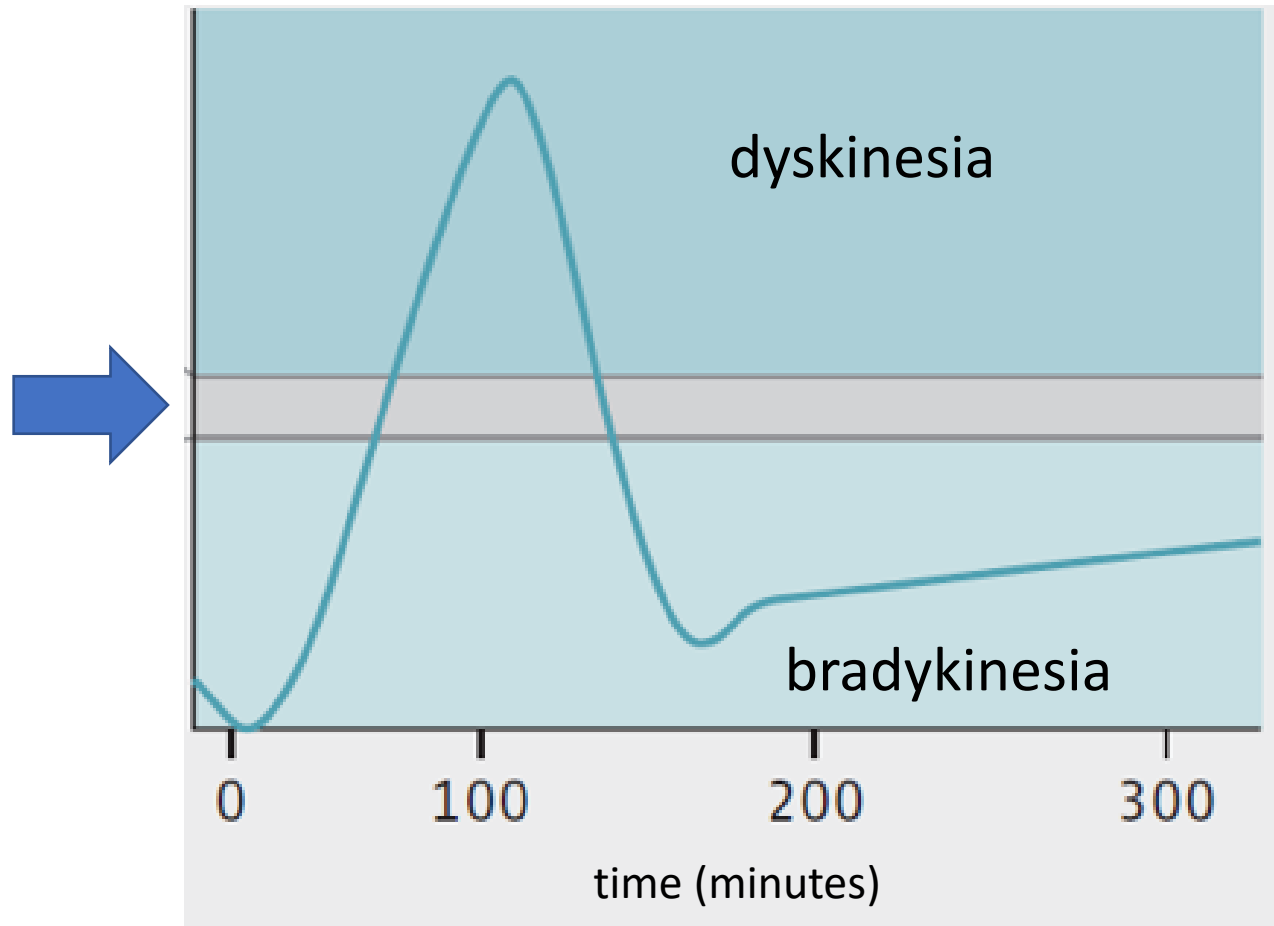
johanna weitzel | klaus langer | olaf rose



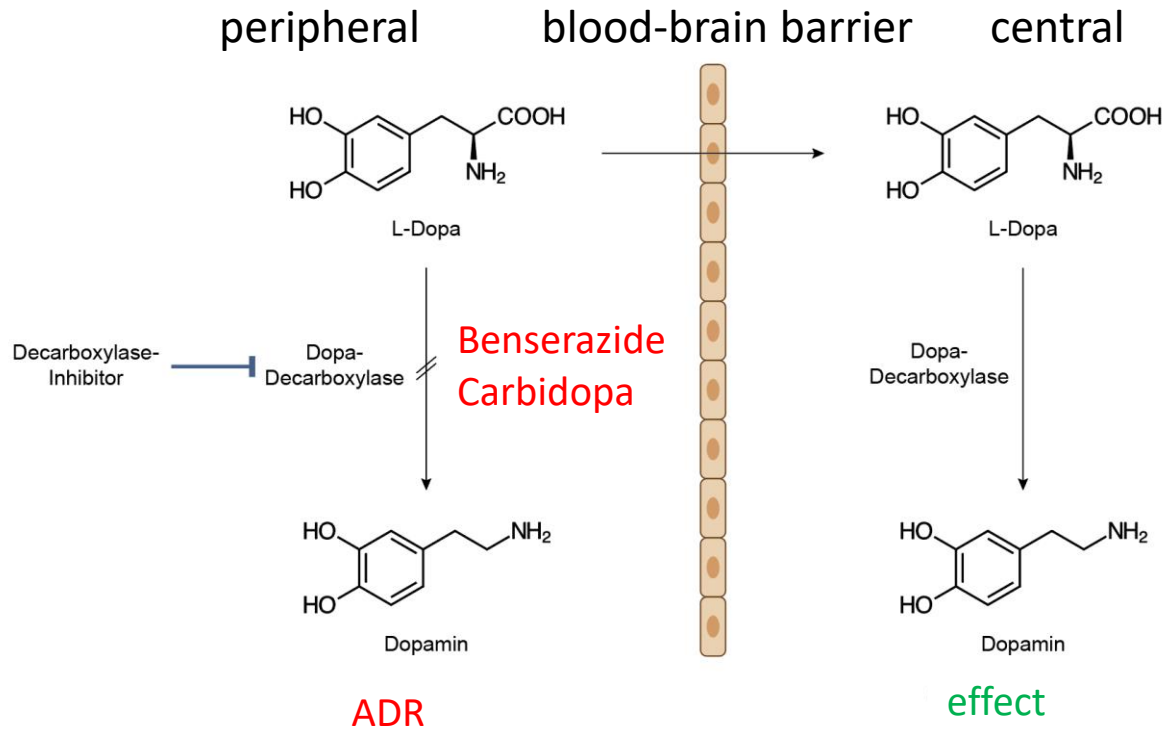
i-m-pac<sup>2</sup>-t



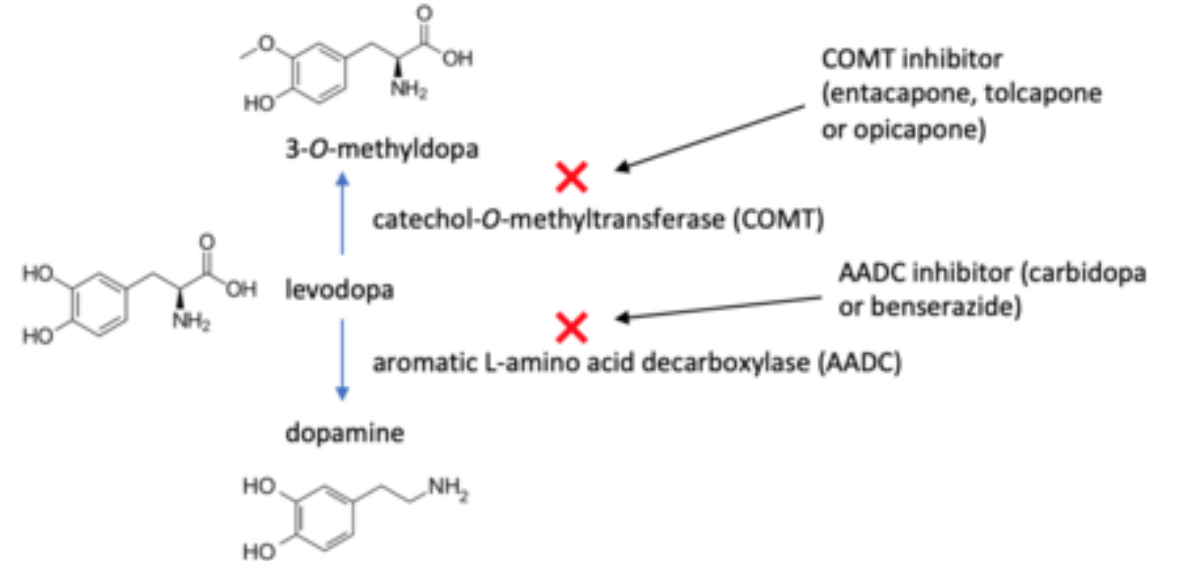
# therapeutisches Fenster



# Levodopa



COMT inhibitor prevents levodopa from degradation



# Studie: Austausch von Generika am Beispiel von Levodopa

Patient Care

Pharmaceutics

Step 1

Step 2

Step 3

Übersichtsarbeit

Fragebogen

Freisetzung aus  
Tabletten unter  
physiologischen  
Bedingungen

# Systematic Review

## Methods

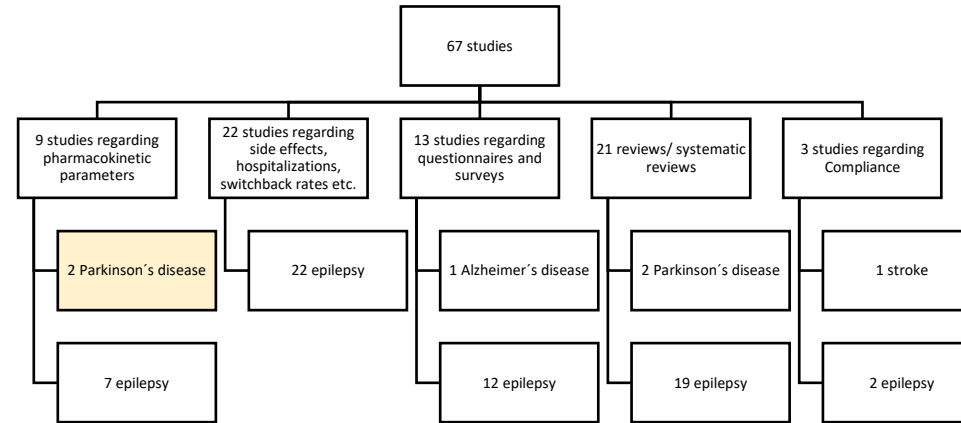
PICO framework / PRISMA / STROBE  
quality assessed via CASP  
Registered at PROSPERO

Studies included: RCT, reviews, systematic reviews, overviews, cohort studies and case-control-studies with at least 20 participants.

Primary outcome:  
any change in the pharmacokinetic parameters of AUC,  $c_{max}$  or  $t_{max}$

Secondary outcomes:  
clinical parameters (ADRs, hospitalizations, increased seizure frequencies, adherence)

## Results



6878 found, 67 included, only 2 in PD

Endpunkt:

keine signifikanten Änderungen in den Blutspiegeln

Weitere Endpunkte:

- gemischte Ergebnisse bei Hospitalisierung, Durchbruch-Anfällen, Therapieversagen
- Adhärenz und Zufriedenheit mit der Therapie klar beeinträchtigt

# Fragebogen

Fragebogen mit Betroffenen aus der Selbsthilfe (n=410)

- die meisten Patienten waren älter als 75 Jahre alt (>50%)
- Hoehn and Yahr Stadium 3-5 (fortgeschrittenes Stadium)
- alle Patienten gaben an, dass sie ein Wechsel der Medikation verwirrt
- ein Wechsel führte significant häufiger zu Schluckbeschwerden (n=148) als bei Nicht-Wechslern (n=204, p=0.004)
- Nebenwirkungen des Medikamentes von 26,6% der Patienten beschrieben (Rückwechselrate 20,5%)
- Effekte ausgeprägter bei älteren und fortgeschrittenen Patienten

# Effekte eines Wechsels

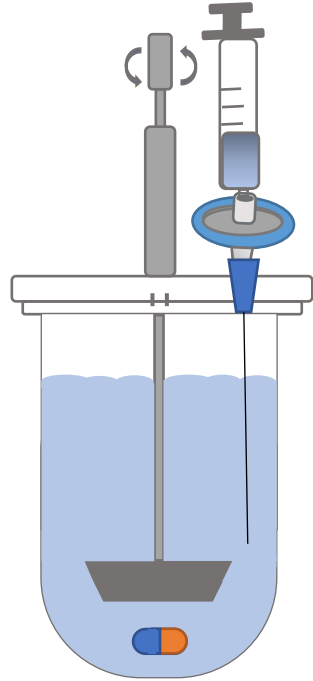
baselines	PP (n=410) [%]	subgroup 1 (n=72) [%]
Age <65 y	10.7	11.1
Age 65-74 y	36.6	40.3
Age ≥ 75 y	54.6	48.6
Male/female	57.3/42.7	59.7/40.3

- Frauen (n=175) nach Levodopa-Wechsel stärker verwirrt als Männer (n=235, p=0.036)
- alle Symptome ausgeprägter nach dem Wechsel (Mc Nemar Test)

Increase in sign or symptom	significance	subgroup
Tremor	p=0.039	n=67
Freezing	p=0.027	n=68
Stimmungsschwankungen	p=0.001	n=67

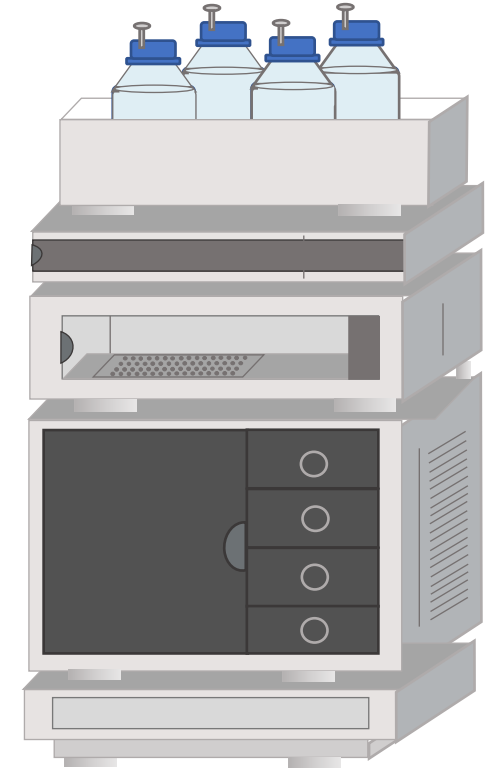
# Laboruntersuchungen

## Dissolution testing



Media	pH
Leitungswasser	7.8-8.1
Simulierte Magensäure (SGF)	1.2 (USP)
3.5% Vollmilch	~6.8

Samples 2, 5, 10, 15, 20, 30,  
60 and 120 min



### Dissolution conditions

- USP Apparatus 2 (paddle)
- 900 mL media
- paddle speed 75 rpm
- medium temperature  $37 \pm 1^\circ\text{C}$

### HPLC analysis

- UV- detection
- flow rate 1 mL/min
- 12 min run time with gradient
- mobile phase:
  - A 0.1% trifluoroacetic acid
  - B acetonitrile



# Oxidierung von Levodopa in Leitungswasser



Effect of L-Dopa oxidation after 8 min (-2%)  
Dissolution of Levodopa/ benserazide  
tablets



after 120 min (-15%)

# Fazit

- Levodopa, Carbidopa, Benserazide und Entacapone sind stabil in Säure, allerdings löst sich Entacapon in Säure nicht.
  - Über pH 5, mit einer Mahlzeit, Omeprazol oder Pantoprazol oder im Duodenum (pH 8), oxidiert der Decarboxylasehemmer schnell.
  - Ohne Decarboxylasehemmer wird Levodopa außerhalb des zentralen Nervensystems in Dopamin umgewandelt: mehr Nebenwirkungen, weniger Dopamin am Wirkort
  - -> Varianz zwischen den Generika erklärbar
- > Levodopa Medikamente unbedingt auf leeren Magen nehmen und anschließend 30 Minuten nichts essen, soweit machbar