

Inbrija[®]
(levodopa inhalasjonspulver)

PREPARATOMTALE

Inbrija[®] 33 mg levodopa inhalasjonspulver, harde kapsler



THERAPEUTICS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inbrija 33 mg inhalasjonspulver, harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 42 mg levodopa.

Hver leverte dose inneholder 33 mg levodopa.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel.

Hvite, ugjennomsiktige kapsler som inneholder et hvitt pulver, med «A42» trykket i svart på kapseltoppen og to svarte bånd trykket på kapselens hoveddel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Inbrija er indisert til periodisk behandling av episodiske motoriske svingninger (OFF-perioder) hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienter bør være på et stabilt regime med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer (f.eks. karbidopa eller benserazid) før Inbrija innledes.

Pasienter man velger å behandle med Inbrija bør klare å gjenkjenne begynnende OFF-symptomer og være i stand til å klargjøre inhalatoren selv, eller ha en ansvarlig pleieperson som kan klargjøre inhalatoren for dem ved behov.

Inbrija bør inhaleres når symptomer, motoriske eller ikke-motoriske, på en OFF-periode begynner å komme tilbake.

Anbefalt dose med Inbrija er 2 harde kapsler inntil 5 ganger daglig, som hver gir 33 mg levodopa. Maksimal daglig dose med Inbrija bør ikke overskride 10 kapsler (330 mg). Det anbefales ikke å ta mer enn 2 kapsler i hver OFF-periode. En større dose enn den som anbefales kan føre til økte bivirkninger forbundet med levodopa.

En brå reduksjon av dosen eller seponering av legemidler som inneholder levodopa bør overvåkes nøye, spesielt hos pasienter som også får nevroleptika. Se pkt. 4.4 vedrørende seponeringsbetinget hyperpyreksi og forvirring.

Eldre

Ingen dosejustering av Inbrija er nødvendig for eldre pasienter (≥ 65 år). Det finnes kun begrenset mengde data om enda eldre pasienter (≥ 75 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Inbrija er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales at dette legemidlet gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nyresykdom.

Nedsatt leverfunksjon

Inbrija er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det anbefales at dette legemidlet gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Inbrija hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til inhalasjon. Inbrija harde kapsler må ikke svelges.

Inbrija-inhalatoren skal kastes når alle kapslene er brukt opp.

Kapslene må bare tas ut av blisterpakningen rett før bruk.

Legen eller annet helsepersonell må instruere pasienten i riktig administrering av legemidlet. En oppsummering av hvordan Inbrija skal brukes, gis nedenfor.

- En full dose er 2 kapsler tatt rett etter hverandre.
- Pasienten skal sette 1 kapsel inn i Inbrija-inhalatoren, puste inn og holde pusten i 5 sekunder. Pasienten skal høre at kapselen «spinner».
- Den brukte kapselen tas ut av Inbrija-inhalatoren og den andre kapselen settes inn i inhalatoren. Maksimal tid mellom inhalering av pulveret fra første og andre kapsel bør ikke overstige 10 minutter.
- Det er viktig å informere pasienten om at hvis de ikke hører eller føler at kapselen «spinner» mens de inhalerer, må de kanskje trekke pusten dypere og lengre, og puste inn igjen med den samme kapselen i inhalatoren, eller det kan være nødvendig å rengjøre munnstykket.

En detaljert bruksanvisning for pasientene følger med pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Trangginklet glaukom.
- Feokromocytom.
- Samtidig administrasjon med ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere. Disse hemmerne bør allerede være seponert minst to uker før behandlingen startes på grunn av den etablerte underliggende levodopa-terapien (se pkt. 4.5).
- En historie med malignt nevroleptikasyndrom (MNS) og/eller ikke-traumatisk rabdomyolyse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bronkospasme hos pasienter med lungesykdom

På grunn av risikoen for bronkospasmer er det ikke anbefalt å bruke levodopa inhalasjonspulver hos pasienter med astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller andre kroniske underliggende lungesykdommer. Det finnes en begrenset mengde med data om den kroniske effekten av Inbrija hos pasienter med nedsatt respirasjon.

Effekter på sentralnervesystemet (CNS) og psykiske lidelser

Somnolens og episoder med plutselig innsovning

Levodopa har vært forbundet med somnolens og episoder med plutselig innsovning (se pkt. 4.7). Plutselig innsovning under daglige gjøremål, noen ganger uten å være klar over det og uten advarsel, har vært rapportert svært sjeldent. Pasientene må informeres om dette og rådes til å utøve forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner under behandlingen (se pkt. 4.7). Pasienter som har opplevd somnolens og/eller en episode med plutselig innsovning må la være å kjøre bil eller bruke maskiner. I tillegg kan en dosereduksjon eller seponering av terapi vurderes.

Seponeringsbetinget hyperpyreksi og forvirring

Et symptomkompleks som ligner på malignt nevroleptikasyndrom (kjennetegnet av forhøyet temperatur, muskelstivhet, endret bevissthet og autonom instabilitet), uten noen annen åpenbar etiologi, har vært rapportert i forbindelse med rask dosereduksjon, seponering av, eller endringer i bakenforliggende dopaminerg behandling. En brå reduksjon av dosen eller seponering av legemidler som inneholder levodopa bør derfor overvåkes nøye, spesielt hos pasienter som også får nevroleptika.

Psykiske lidelser

Pasienter kan oppleve ny eller forverret kognitiv status og atferdsendringer, som kan være alvorlige, inkludert psykose-lignende atferd og selvmordsatferd under behandling med levodopa eller etter å ha startet eller økt dosen av levodopa. Denne unormale tankegangen og oppførselen kan innebære en eller flere manifestasjoner inkludert angst, depresjon, paranoide forestillinger, vrangforestillinger, hallusinasjoner, forvirring, psykotisk oppførsel, desorientering, aggresjon, opphisselse og delirium. Pasienter med en alvorlig psykotisk lidelse eller en historie med psykotisk lidelse må behandles forsiktig med levodopa/dopa-dekarboksyylasehemmer på grunn av risikoen for en forverring av psykosen. I tillegg kan visse legemidler som brukes til å behandle psykose forverre symptomene av Parkinsons sykdom og kan redusere effekten av levodopa. Samtidig bruk av antipsykotika bør overvåkes nøye for forverring av motoriske symptomer på Parkinsons sykdom, spesielt ved bruk av D2-reseptorantagonister (se pkt. 4.5).

Impulskontrollforstyrrelser

Pasientene bør undersøkes regelmessig for utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør informeres om at atferdsmessige symptomer på impulskontrollforstyrrelser, inkludert patologisk spilleavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig innkjøp eller forbruk av penger, overspising og tvangsspising, kan oppstå hos pasienter som behandles med levodopa. Gjennomgang av behandlingen anbefales dersom slike symptomer oppstår.

Dyskinesi

Inbrija kan forårsake dyskinesi. Man kan vurdere å justere behandlingen med levodopa, eller vurdere å bruke andre legemidler til å behandle Parkinsons sykdom.

Kardiovaskulære iskemiske hendelser

Inbrija bør administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom. Det bør utvises forsiktighet når Inbrija administreres til pasienter med en historie med myokardinfarkt som har residuale atrie-, nodal- eller ventrikkelarytmier. Hjerterfunksjonen bør overvåkes spesielt nøye hos slike pasienter når behandling med Inbrija innledes.

Magesår

Levodopa bør administreres forsiktig til pasienter med en historie med magesår (på grunn av faren for blødninger i øvre del av mage-tarmkanalen).

Glaukom

Levodopa kan føre til økt intraokulært trykk hos pasienter med glaukom. Pasienter med kronisk glaukom kan behandles forsiktig med levodopa dersom det intraokulære trykket er godt kontrollert og pasienten overvåkes nøye for intraokulære trykkendringer under behandlingen.

Melanom

Epidemiologiske studier har vist at pasienter med Parkinsons sykdom har en høyere risiko (2 til ca. 6 ganger høyere) for å utvikle melanom enn den generelle befolkningen har. Det er uklart om den økte risikoen som ble observert var grunnet Parkinsons sykdom eller andre faktorer, som legemidler brukt til å behandle Parkinsons sykdom.

Regelmessige hudundersøkelser er anbefalt for å overvåke for melanom hos pasienter som får Inbrija.

Laboratorieovervåking

Unormale laboratorieprøver kan omfatte forhøyede leverfunksjonsprøver som alkalisk fosfatase, aspartat-aminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT), laktatdehydrogenase (LDH) og bilirubin. Abnormaliteter i blod-urea-nitrogen-test (BUN) og positiv Coombs-test har også blitt rapportert.

Interferens med prøver

Levodopa kan forårsake et falskt positivt utslag for ketoner i urin når en teststrip brukes for bestemmelse av ketonuri. Dette utslaget vil ikke endres ved å koke urinprøven. Bruk av glukoseoksidase-metoder for testing av glukosuri kan føre til falskt negative resultater. Tilfeller av falske diagnoser av feokromocytom hos pasienter på levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer-behandling er rapportert svært sjeldent. Det skal utvises forsiktighet ved tolkning av katekolaminer og deres metabolitter i plasma- og urinnivåer hos pasienter på levodopa eller levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer-behandling.

Ortostatisk hypotensjon

Levodopa kan forårsake ortostatisk hypotensjon. Inbrija bør brukes med forsiktighet i tilfeller med samtidig bruk av legemidler som kan forårsake ortostatisk hypotensjon, f.eks. antihypertensiver.

Interkurrent luftveisinfeksjon

Det finnes en begrenset mengde med data om bruk av Inbrija under en luftveisinfeksjon. Basert på en individuell vurdering av alvorlighetsgraden av den interkurrente luftveisinfeksjonen, kan Inbrija fortsettes eller seponeres inntil luftveissymptomene forsvinner (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke-selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Bruk av ikke-selektive MAO-hemmere samtidig med levodopa er kontraindisert (se pkt. 4.3). Alle ikke-selektive MAO-hemmere skal seponeres minst 14 dager før behandling med levodopa startes.

Selektive monoaminoksidase (MAO)-hemmere

Bruk av selektive MAO-B-hemmere (f.eks. rasagilin, selegilin og safinamid) samtidig med levodopa kan være forbundet med ortostatisk hypotensjon. Pasienter som tar disse legemidlene bør overvåkes nøye.

Dopamin D2-reseptorantagonister og isoniazid

Dopamin D2-reseptorantagonister (f.eks. fenotiaziner, butyrofenoner, risperidon, metoklopramid) og isoniazid kan redusere effekten av levodopa. Pasienter som tar disse legemidlene bør overvåkes for forverring av symptomer på Parkinsons sykdom (se pkt. 4.4).

Antihypertensiver

Symptomatisk postural hypotensjon har forekommet når kombinasjoner av levodopa og en dopa-dekarboksylasehemmer legges til behandlingen hos pasienter som allerede får visse typer antihypertensiver. Dosejustering av antihypertensiver kan være nødvendig ved samtidig bruk av Inbrija.

Antikolinergika

Antikolinergika kan virke synergistisk med levodopa for å forbedre skjelving. Samtidig bruk kan imidlertid forårsake en forverring av ufrivillige motoriske lidelser. Antikolinergika kan hemme effekten av perorale legemidler med levodopa på grunn av forsinket absorpsjon. Det kan være nødvendig å justere dosen med levodopa.

COMT-hemmere

Det er vist at supplering av entakapon til levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer øker biotilgjengeligheten av levodopa med 30 %. Det kan være nødvendig å justere dosen med levodopa ved samtidig bruk av COMT-hemmere.

Trisykliske amidepressiva

Det har vært sjeldne rapporter om bivirkninger, inkludert hypertensjon og dyskinesi, som skyldes samtidig bruk av trisykliske amidepressiva og levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer.

Amantadin

Samtidig administrering av levodopa og amantadin kan gi økt forvirring, hallusinasjoner, mareritt, gastrointestinale forstyrrelser eller andre atropinlignende bivirkninger. Psykotiske symptomer er observert hos pasienter som får amantadin og levodopa.

Lokale eller systemiske pulmonale legemidler

Interaksjoner av Inbrija med lokale eller systemiske pulmonale legemidler er ikke undersøkt fordi Inbrija ikke anbefales til pasienter med astma, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) eller andre kronisk underliggende lungesykdommer (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av levodopa hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Inbrija er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Levodopa skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av levodopa på nyfødte/spedbarn. Amming skal opphøre ved behandling med Inbrija.

Fertilitet

Det er ingen data på bruk av levodopa vedrørende fertiliteten hos mennesker. Studier på dyr indikerer ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Levodopa kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Visse bivirkninger som somnolens og svimmelhet, som har vært rapportert med andre former av legemidler med levodopa, kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Pasienter som behandles med legemidler som inneholder levodopa som opplever somnolens og/eller episoder med plutselig innsovning må informeres om at de ikke kan kjøre eller delta i aktiviteter hvor nedsatt årvåkenhet kan sette dem selv eller andre i fare for alvorlige skader eller død (f.eks. bruke maskiner) inntil slike tilbakevendende episoder og somnolens har opphørt (se også pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier med Inbrija var hoste (15,6 %), fall (8,7 %), øvre luftveisinfeksjon (5,8 %), dyskinesi (5,7 %) og misfarget spytt (2,8 %). Alvorlige bivirkninger med allergisk ødem er rapportert med legemidler som inneholder levodopa, men ikke i kliniske studier med Inbrija. Et symptombylde som ligner på malignt nevroleptikasymptom og rabdomyolyse kan forekomme med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer-legemidler, selv om det ikke ble identifisert noen tilfeller i kliniske studier med Inbrija. Gastrointestinal blødning har vært rapportert med legemidler som inneholder levodopa og ble observert én gang i kliniske studier med Inbrija.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er angitt etter organklassesystem og frekvens i tabell 1 nedenfor. Frekvenskategorier er definert som følgende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkninger med Inbrija			Bivirkninger rapportert med oral levodopa
	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Malignt melanom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Anemi, Agranulocytose, Trombocytopeni, Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergisk ødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser				Forvirring,

Organklassesystem	Bivirkninger med Inbrija			Bivirkninger rapportert med oral levodopa
	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
				Hallusinasjoner, Depresjon, Angst, Unormale drømmer, Søvnløshet, Psykotisk lidelse, Impulskontrollforstyrrelser (se pkt. 4.4), Opphisselse, Selvmordsforsøk (se pkt. 4.4), Forvirring, Dopamin-dysreguleringssyndrom, Eufori, Økt libido, Bruksisme, Paranoia, Vrangforestillinger
Nevrologiske sykdommer		Dyskinesi		Dystoni, «On»- og «Off»-fenomen Somnolens, Svimmelhet, Forverring av Parkinsons sykdom, Parestesi, Hodepine, Skjelving, Krampeanfoll, Plutselig innsovning (se pkt. 4.4), Rastløse bein, Malignt nevroleptikasyndrom (se pkt. 4.4), Ataksi, Dysgeusi, Kognitiv forstyrrelse, Horners syndrom, Demens
Øyesykdommer				Tåkesyn, Diplopi, Mydriasis, Okulogyre kriser, Blefarospasme
Hjertesykdommer				Hjerterytmeforstyrrelser ^a (se pkt. 4.4), Palpitasjoner
Karsykdommer				Ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4),

Organklassesystem	Bivirkninger med Inbrija			Bivirkninger rapportert med oral levodopa
	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
				Hypertensjon, Synkope, Tromboflebitt, Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Øvre luftveisinfeksjon, Misfarget spytt, Misfarget snørr, Sår hals	Følelse av kvelning	Dyspné, Unormalt åndedrett, Dysfoni, Hikke
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, Oppkast		Buksmerter, Forstoppelse, Diaré, Munntørret, Gastrointestinal blødning, Magesår (se pkt. 4.4), Dysfagi, Dyspepsi, Glossodyn, Flatulens, Misfarget spytt, Økt spyttsekresjon
Hud- og underhudssykdommer				Angiødem, Hyperhidrose, Utslett, Kløe, Henoch-Schönleins purpura, Urtikaria, Alopeci, Misfarget svette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskelspasma, Trismus
Sykdommer i nyre og urinveier				Urinretensjon, Kromaturi, Urininkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Perifert ødem, Asteni, Fatigue, Malaise, Unormal gange, Brystmerter
Undersøkelser				Økt aspartataminotransferase, Økt alaninaminotransferase,

Organklasser	Bivirkninger med Inbrija			Bivirkninger rapportert med oral levodopa
	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent	Ikke kjent
				Økt laktatdehydrogenase i blodet, Økt bilirubin i blodet, Økt glukose i blodet, Økt kreatinin i blodet, Økt urinsyre i blodet, Redusert hemoglobin, Redusert hematokrit, Blod i urinen, Økt urea i blodet, Økt alkalisk fosfatase i blodet, Positiv Coombs test, Positiv test for hvite blodceller i urinen, Positiv bakteriell test, Vektnedgang, Vektøkning
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Fall		

^a Hjerterytmeforstyrrelser er her et samlebegrep for atrieflimmer, atrieflutter, atrioventrikulært blokk, grenblokk, syk sinus-syndrom, bradykardi og takykardi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Plutselig innsovning

Levodopa er forbundet med somnolens og er svært sjeldent forbundet med kraftig somnolens på dagtid og episoder med plutselig innsovning.

Impulskontrollforstyrrelser

Spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig innkjøp eller forbruk av penger, overspising og tvangsmessig spising kan forekomme hos pasienter som behandles med dopaminagonister og/eller andre dopaminerge behandlinger som inneholder levodopa (se pkt. 4.4).

Hoste

Hoste rapportert i kliniske studier med Inbrija var vanligvis av mild til moderat intensitet, og vanligvis rapportert i løpet av de første 30 behandlingdagene. 2 % av forsøkspersonene trakk seg fra kliniske studier med Inbrija på grunn av hoste.

Følelse av kvelning

Etter markedsføring har det blitt rapportert om følelse av kvelning forbundet med at legemiddelpulveret påvirker strupen, umiddelbart etter administrering.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

De akutte symptomene på en overdose av levodopa forventes å skyldes dopaminerg overstimulering. Bruk av mer enn én dose av Inbrija (2 kapsler) til å behandle samme OFF-periode kan føre til forstyrrelser i sentralnervesystemet, med en økende sannsynlighet for kardiovaskulær lidelse (f.eks. hypotensjon, takykardi) og mer alvorlige psykiatriske problemer ved høyere doser.

Pasienter bør overvåkes og støttebehandling bør gis. Pasienter bør overvåkes med elektrokardiografi for utvikling av arytmier. Ved behov bør hensiktsmessig antiarytmisk behandling gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, dopaminerge midler, ATC-kode: N04BA01

Virkningsmekanisme

Levodopa er en forløper til dopamin, og gis som dopaminsubstitusjonsbehandling ved Parkinsons sykdom.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Inbrija ved behandling av OFF-perioder hos pasienter med Parkinsons sykdom gitt i tillegg til dopaminerg grunnbehandling ble evaluert i en randomisert, placebokontrollert, 12 uker lang dobbeltblindet studie. Forsøkspersonene måtte være i stand til å gjenkjenne OFF-perioder og å kunne håndtere inhalatoren.

Til sammen ble 114 pasienter randomisert og behandlet med Inbrija 66 mg (to kapsler à 33 mg) og 112 pasienter fikk placebo. Forsøkspersoner kunne inhalere levodopa ved behov inntil fem ganger daglig når de opplevde OFF-perioder. Apomorfin var ikke tillatt som grunnbehandling. Ved baseline hadde pasientene minst 2 timer med OFF-tid daglig, og legemidler med levodopa/dopadekarboksylasehemmer inneholdt ikke mer enn 1600 mg levodopa daglig.

Det primære effektendepunktet var gjennomsnittlig endring fra baseline i henhold til UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) del III-skår, 30 minutter etter dosering i uke 12. UPDRS del III er utformet for å vurdere alvorlighetsgraden av grunnleggende motoriske funn (f.eks. skjelving, stivhet, bradykinesi, postural instabilitet) hos pasienter med Parkinsons sykdom. Dette endepunktet ble vurdert i et klinisk miljø, dvs. at pasienter måtte ta sin normale morgendose av oral levodopa/dopadekarboksylasehemmer og deretter besøke klinikken 2–5 timer etter dosering. Hvis en OFF-periode oppsto, fikk forsøkspersonene enten placebo eller levodopa til inhalasjon. UPDRS-III ble fastsatt før og 30 minutter etter doseadministrering. Reduksjon i gjennomsnittlig daglig OFF-tid og forbedring på PGI-C-skalaen (Patient Global Impression of Change), pasientens helhetlige opplevelse av forbedring og tilfredshet med Inbrija-behandlingen, og respondanter ON var de viktigste sekundære endepunktene. Resultatene er angitt i tabell 2.

Tabell 2: Baseline karakteristikker og resultater av effektendepunktene

Parameter	Placebo n = 112	Inbrija 66 mg n = 114
Pasientkarakteristikk		
Alder	63 år	64 år
Varighet av Parkinsons sykdom	97 måneder	96 måneder
Baseline levodopa-dose	841 mg	819 mg
UPDRS-III skår under OFF-periode	n = 95 ^a	n = 94 ^a
Skår før dose	32,1	29,0
Endring etter 30 min.	-5,91	-9,83
Diff. (95 % KI)	-	-3,92 (-6,84; -1,00)
p-verdi	-	0,009
Respondanter ON^b	n = 97 ^a	n = 97 ^a
% (n)	36,1 % (35)	57,7 % (56)
Diff.	-	21,6 %
p-verdi	-	0,003
PGI-C	n = 97 ^a	n = 98 ^a
Stor forbedring % (n)	7,2 % (7)	11,2 % (11)
Forbedring % (n)	7,2 % (7)	26,5 % (26)
Litt forbedring % (n)	32,0 % (31)	33,7 % (33)
Ingen forbedring % (n)	53,6 % (52)	28,6 % (28)
p-verdi	-	< 0,001 ^c
Daglig OFF-tid (timer)	n = 97 ^a	n = 95 ^a
Baseline gjennomsnitt (SD)	5,59 (2,25)	5,35 (2,26)
LS gjennomsnittlig endring	-0,48	-0,47
Gjennomsnittlig diff. (95 % KI)		-0,01 (-0,55; 0,56)
p-verdi		0,975
Daglige doser (median)	2 doser	2 doser

^a Observerte tilfeller.

^b En respondant ble definert som en pasient som endret fra OFF til ON innen 60 minutter etter dosering og som fortsatt var ON 60 minutter etter dosering.

^c p-verdi for PGI-C er nominal.

Pulmonal sikkerhet

I en subpopulasjon i 12-ukers studien ble spirometrimålinger utført ved 15, 30 og 60 minutter etter den første dosen med Inbrija 66 mg eller placebo. Det ble ikke observert noen forskjell mellom placebo og Inbrija av forsert ekspiratorisk volum første sekund (FEV₁) etter den første dosen.

Effekten av Inbrija på lungefunksjonen ble også vurdert hos pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med oral levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer i en randomisert, kontrollert, åpen 12 måneder lang studie. Totalt 271 pasienter ble behandlet med Inbrija 66 mg (to kapsler à 33 mg), og en kontrollgruppe på 127 pasienter ble observert på sitt vanlige orale legemiddelregime for behandling av Parkinsons sykdom. Lungefunksjonen ble fastsatt ved spirometri og diffusjonskapasitet av karbonmonoksid (DL_{CO}) hver 3. måned i begge gruppene. Etter 12 måneder var gjennomsnittlig reduksjon i FEV₁ fra baseline den samme i begge gruppene (-0,1 l). Endringen fra baseline for DL_{CO} ble sammenlignet mellom behandlingsgruppen med Inbrija og observasjonskohorten. Etter 12 måneder var det ingen signifikant forskjell i endringen fra baseline for DL_{CO} mellom Inbrija-gruppen og observasjonskohorten.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Inbrija i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved idiopatisk Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken for Inbrija 66 mg (2 x 33 mg kapsler) og karbidopa/levodopa 25 mg/100 mg tabletter ble evaluert hos 24 fastende, friske frivillige, som fikk totalt 50 mg karbidopa hver 8. time.

Median tid for maksimal plasmakonsentrasjon for levodopa var 30 minutter etter en dose med Inbrija 66 mg (2 x 33 mg kapsler), sammenlignet med 45 minutter etter en dose med karbidopa/levodopa 25 mg/100 mg tabletter. Dosenormalisert relativ biotilgjengelighet av en enkelt avgitt dose på 66 mg av Inbrija var 88,0 % (90 % KI: 80,3; 96,4), sammenlignet med en enkelt oral dose med karbidopa/levodopa 25 mg/100 mg.

Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av levodopa etter 10 minutter (C_{10min}) og ved toppkonsentrasjon (C_{max}) etter administrering av Inbrija 66 mg (2 x 33 mg kapsler) var henholdsvis 418 ng/ml og 696 ng/ml, ved eksponering over 4 timer (AUC_{0-4h}) med 1280 ng•time/ml.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_z/F) var 168 l for Inbrija 66 mg (2 x 33 mg kapsler).

Biotransformasjon

Levodopa metaboliseres i stor grad til forskjellige metabolitter. De to hovedbanene for metaboliseringen er dekarboksylering av L-aromatisk aminosyre-dekarboksylase og O-metylisering av katekol-O-metyltransferase (COMT).

Farmakokinetikken til levodopas hovedmetabolitter 3-O-metyldopa (3-OMD), 3,4-dihydroksyfenyleddisyre (DOPAC) og homovanilinsyre (HVA) ble undersøkt etter administrering av en enkelt inhalert dose av Inbrija og en enkelt oral karbidopa/levodopa 25 mg/100 mg tablett. Metabolittprofilen etter inhalering av Inbrija var ikke vesentlig annerledes enn den som ble observert etter oral administrering av karbidopa/levodopa. Toppkonsentrasjon av metabolitter og total eksponering oppnådd etter administrering av Inbrija oversteg ikke de som ble observert etter en oral dose med karbidopa/levodopa.

Hvordan effekten av Inbrija ble påvirket av mengden sirkulerende dopa-dekarboksylase ved slutten av et oralt doseringsintervall av karbidopa/levodopa ble ikke undersøkt.

Eliminasjon

Med karbidopa til stede var tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) av levodopa etter en enkelt administrasjon av Inbrija 66 mg (2 x 33 mg kapsler) 2,3 timer og sammenlignbar med $t_{1/2}$ etter en oral dose av karbidopa/levodopa 25 mg/100 mg tabletter, som var 1,9 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Inbrija viser doseproporsjonell farmakokinetikk for levodopa fra 13 mg til 122 mg.

Nedsatt nyrefunksjon

Inbrija er ikke spesielt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales at dette legemidlet gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nyresykdom (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Inbrija er ikke spesielt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det anbefales at dette legemidlet gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Kjønn

En klinisk studie med Inbrija 66 mg (2 x 33 mg kapsler) ble utført hos 24 friske frivillige (13 menn og 11 kvinner). Etter administrering av Inbrija var C_{max} og $AUC_{0-24 h}$ hos kvinner henholdsvis 42,2 % høyere og 48,8 % høyere enn hos menn. Etter en korreksjon av parameterne i forhold til kroppsvekt var kjønnsforskjellen etter hver behandling ikke lenger signifikant: C_{max} og $AUC_{0-24 h}$ justert i forhold til kroppsvekt etter en dose av Inbrija var 9,7 % og 15,1 % høyere hos kvinner enn hos menn. Kjønnsforskjeller er hovedsakelig grunnet forskjeller i kroppsvekt. Ingen dosejustering er nødvendig på grunn av kjønn.

Røyking

En klinisk studie ble utført med Inbrija 66 mg (2 x 33 mg kapsler) administrert til 56 friske frivillige (31 ikke-røykere og 25 røykere). Etter administrering av Inbrija var C_{max} og $AUC_{0-24 h}$ hos røykere henholdsvis 11 % høyere og 12 % høyere enn hos ikke-røykere. Ingen dosejustering er nødvendig på grunn av røyking.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Reproduksjonstoksitet

Levodopa har forårsaket innvolls- og skjelettmisdannelser hos kaniner. Toksisitetstester ved gjentatt dosering av kun levodopa viste ingen påvirkning på mannlige eller kvinnelige reproduksjonsorganer hos mus, rotter eller aper.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Kolfoskerilpalmitat
Natriumklorid

Kapselskall

Hypromellose
Titandioksid (E 171)
Karragenan
Kaliumklorid
Karnaubavoks

Maisstivelse

Trykksverte

Skjellakk
Svart jernoksid (E 172)
Propylenglykol
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år
mplemented

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet og tas ut av pakningen rett før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De harde kapslene leveres i avtrekkbare aluminium/PVC/aluminium-blisterpakninger. Hver perforerte endoseblisterpakning inneholder 4 harde kapsler.

Inbrija-inhalatoren er laget av polybutylentereftalat (PBT), polykarbonat (PC) og polypropylen (PP). Punkteringsnål og fjær er laget av rustfritt stål.

Eske med 16 harde kapsler (4 blisterpakninger) og én inhalator.
Eske med 32 harde kapsler (8 blisterpakninger) og én inhalator.
Eske med 60 harde kapsler (15 blisterpakninger) og én inhalator.
Eske med 92 harde kapsler (23 blisterpakninger) og én inhalator.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDFØRINGSTILLATELSEN

Merz Therapeutics GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1390/001
EU/1/19/1390/002
EU/1/19/1390/003

EU/1/19/1390/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2019

Dato for siste fornyelse: 13. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

11 2025

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Inbrija (levodopa) 33 mg inhalasjonspulver, hard kapsel. Hver harde kapsel inneholder 42 mg levodopa. Hver leverte dose inneholder 33 mg levodopa. Reseptbelagt. Reseptgruppe: C **Indikasjon:** Periodisk behandling av episodiske motoriske svingninger (OFF-perioder) hos voksne pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med levodopa/dopa-dekarboksylasehemmer. **Dosering og administrasjonsmåte:** Anbefalt dose med Inbrija er 2 harde kapsler inntil 5 ganger daglig. Kun til inhalasjon. **Kontraindikasjoner:** Trångvinklet glaukom, feokromocytom, samtidig administrasjon (og innenfor to uker av seponering) med ikke-selektive monoaminoksidase-hemmere, historie med malignt nevroleptikasyndrom (MNS) og/eller ikke-traumatisk rbdomyolyse. Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Advarsler og forsiktighetsregler:** Anbefales ikke for pasienter med astma, KOLS, eller andre kroniske underliggende lungesykdommer. Pasientene må informeres om risikoen for somnolens og plutselig innsovning, og rådes til å utøve forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner under behandlingen. En brå reduksjon av dosen eller seponering bør overvåkes nøye, spesielt hos pasienter som også får nevroleptika. Pasienter med en alvorlig psykotisk lidelse eller en historie med psykotisk lidelse må behandles med forsiktighet. Pasientene bør undersøkes regelmessig og informeres om risikoen for utvikling av impuls kontrollforstyrrelser. Inbrija kan forårsake dyskinesi, og ortostatisk hypotensjon. Regelmessige hudundersøkelser for melanom er anbefalt. Inbrija bør administreres forsiktig til pasienter med en historie med magesår eller myokardinfarkt med arytmier, alvorlig kardiovaskulær sykdom, nedsatt nyrefunksjon, alvorlig nedsatt leverfunksjon, eller kronisk glaukom. Pasienter som tar selektive monoaminoksidase-hemmere, Dopamin D2-reseptorantagonister, andre antipsykotika eller isoniazid bør overvåkes nøye. Dosejustering kan være nødvendig for pasienter som tar antihypertensiver, antikolinergika, eller COMT-hemmere. **Graviditet og amming:** Inbrija er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Amming skal opphøre ved behandling. **Bivirkninger:** *Svært vanlige* ($\geq 1/10$): Hoste. *Vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Dyskinesi, øvre luftveisinfeksjon, misfarget spytt, misfarget snørr, sår hals, kvalme, oppkast, fall. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Merz Therapeutics GmbH. **Lokal representant og kontakt:** Merz Therapeutics Nordics AB, Gustav III S Boulevard 32, Solna 169 73, Sverige. **Pakninger og pris:** En inhalator og blisterpakning med 92 kapsler (4828,40 kr.) Priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag. For utfyllende informasjon om Inbrija, se Felleskatalogen eller SPC godkjent 11 2025.

Utarbeidet 01/2026