

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inbrija® 33 mg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 42 mg Levodopa. Jede abgegebene Dosis enthält 33 mg Levodopa.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Opak-weiße Kapseln mit einem weißen Pulver und dem schwarzen Aufdruck „A42“ auf dem Kapseloberteil und zwei schwarzen Streifen auf dem Kapselunterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Inbrija® wird angewendet zur intermittierenden Behandlung von episodenhaft auftretenden motorischen Fluktuationen (OFF-Episoden) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Patienten sollten vor Beginn einer Behandlung mit Inbrija® auf eine stabile Behandlung mit Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer (z. B. Carbidopa oder Benserazid) eingestellt sein.

Die für die Behandlung mit Inbrija® ausgewählten Patienten sollten fähig sein, das Auftreten ihrer OFF-Symptome zu erkennen. Darüber hinaus sollten sie in der Lage sein, den Inhalator vorzubereiten, oder sie sollten eine Bezugsperson haben, die ihnen den Inhalator im Bedarfsfall vorbereiten kann.

Inbrija® ist zu inhalieren, wenn erneut (motorische oder nicht-motorische) Symptome einer OFF-Episode auftreten.

Die empfohlene Dosis Inbrija® beträgt 2 Hartkapseln bis zu 5-mal täglich, wobei jede Kapsel 33 mg Levodopa abgibt. Die maximale Tagesdosis von Inbrija® sollte 10 Kapseln (330 mg) nicht übersteigen. Es wird nicht empfohlen, während einer einzelnen OFF-Episode mehr als 2 Kapseln anzuwenden. Die Anwendung einer höheren als der empfohlenen Dosis kann vermehrte Nebenwirkungen von Levodopa hervorrufen.

Plötzliche Dosisreduktion oder plötzliches Absetzen von allen Levodopa-haltigen Arzneimitteln sollten sorgsam beobachtet werden, insbesondere bei Patienten, die auch Neuroleptika erhalten (siehe Abschnitt 4.4 zu Hyperpyrexie und Verwirrtheit nach dem Absetzen).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung von Inbrija® erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten zu sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) vor.

Nierenfunktionsstörung

Inbrija® wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Es wird empfohlen, das Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung mit Vorsicht anzuwenden.

Leberfunktionsstörung

Inbrija® wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Es wird empfohlen, das Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inbrija® bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation. Inbrija® Hartkapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Wenn alle Kapseln aufgebraucht sind, ist der Inbrija®-Inhalator zu entsorgen.

Die Kapseln dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Blisterpackung entnommen werden.

Der Patient muss vom Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal in die korrekte Anwendung des Inhalators eingewiesen werden. Die folgenden Punkte bieten eine kurze Zusammenfassung der Anwendung von Inbrija®:

- Eine vollständige Dosis besteht aus 2 Kapseln, die direkt hintereinander angewendet werden.
- Hierzu lädt der Patient 1 Kapsel in den Inbrija®-Inhalator, atmet ein und hält dann 5 Sekunden den Atem an. Der Patient sollte hören, wie die Kapsel im Inhalator rotiert.
- Die verbrauchte Kapsel wird aus dem Inbrija®-Inhalator entnommen, und anschließend wird die zweite Kapsel in den Inhalator geladen. Zwischen den Inhalationen des Pulvers aus der ersten und zweiten Kapsel sollten nicht mehr als 10 Minuten liegen.
- Es ist wichtig, den Patienten darauf hinzuweisen, dass er möglicherweise unter Verwendung der gleichen Kapsel, noch einmal einatmen und dabei einen tieferen und längeren Atemzug tätigen muss oder eventuell das Mundstück reinigen muss, wenn er während der Inhalation nicht hört oder fühlt, wie die Kapsel im Inhalator rotiert.

Die Packungsbeilage enthält eine detaillierte Beschreibung der Anwendung für Patienten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Engwinkelglaukom.
- Phäochromozytom.
- Gemeinsame Anwendung mit nicht-selektiven Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmern. Diese Hemmer sollten wegen der laufenden Levodopa-Therapie bereits mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

- Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder nicht-traumatische Rhabdomyolyse in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bronchospasmus bei Patienten mit Lungenerkrankung

Wegen des Risikos für das Auftreten von Bronchospasmen wird die Anwendung von Levodopa als Pulver zur Inhalation bei Patienten mit Asthma, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder anderen chronischen Lungenerkrankungen nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzt Daten zur chronischen Wirkung von Inbrija® bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion vor.

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) und psychische Störungen

Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens

Levodopa ist mit Somnolenz und Episoden von plötzlichem Einschlafen verbunden (siehe Abschnitt 4.7). In sehr seltenen Fällen wurde plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten beschrieben, das in einigen Fällen ohne Vorwarnung und ohne dass sich die Betroffenen dessen gewahr wurden eintrat. Die Patienten müssen hierauf hingewiesen werden und angehalten werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.7). Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder plötzlichem Einschlafen gekommen ist, dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus sind gegebenenfalls eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Therapie zu erwägen.

Hyperpyrexie und Verwirrtheit nach dem Absetzen

Im Zusammenhang mit einer schnellen Dosisreduktion, einem Absetzen oder einer Veränderung der dopaminergen Hintergrundtherapie wurde ein Symptomkomplex beschrieben, der einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt (charakterisiert durch: erhöhte Körpertemperatur, Muskelrigidität, veränderten Bewusstseinszustand und autonome Instabilität), für den keine offensichtliche andere Ätiologie infrage kam. Deshalb ist bei allen Levodopa-haltigen Arzneimitteln zu beachten, jegliche plötzliche Dosisreduktion oder plötzliches Absetzen sorgfältig zu überwachen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die auch Neuroleptika erhalten.

Psychische Störungen

Die Patienten können während einer Levodopa-Therapie oder nach Beginn oder Dosiserhöhung einer Levodopa-Therapie neue oder verstärkte psychische Auffälligkeiten oder Verhaltensauffälligkeiten zeigen. Diese können schwer ausgeprägt sein und auch in psychoseähnlichem oder suizidalem Verhalten bestehen. Das abnorme Denken und Verhalten kann verschiedene, einzeln oder in Kombination auftretende Ausprägungen haben, wie Angst, Depression, paranoide Vorstellungen, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Verwirrtheit, psychoseähnliches Verhalten, Orientierungsstörung, aggressives Verhalten, Agitiertheit und Delirium.

Bei Anwendung von Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer bei Patienten

mit schwerer Psychose oder Psychose in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten, da sich die Psychose verstärken kann. Darüber hinaus können bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen die Symptome eines Morbus Parkinson verstärken und die Wirksamkeit von Levodopa verringern. Patienten, die gleichzeitig Antipsychotika erhalten, sind engmaschig auf eine Verschlechterung ihrer motorischen Parkinson-Symptome zu überwachen, insbesondere bei Anwendung von D2-Rezeptor-Antagonisten (siehe Abschnitt 4.5).

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Levodopa behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Dyskinesie

Inbrija® kann Dyskinesie verursachen. Es ist zu erwägen, die Levodopa-Therapie anzupassen oder den Morbus Parkinson mit anderen Arzneimitteln zu behandeln.

Kardiovaskuläre ischämische Ereignisse

Inbrija® sollte bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Dies ist gilt auch nach einem Myokardinfarkt, wenn eine residuelle Vorhof-, Knoten- oder ventrikuläre Arrhythmie vorliegt. Bei diesen Patienten sollte die Herzfunktion zu Beginn einer Behandlung mit Inbrija® besonders sorgfältig überwacht werden.

Peptisches Ulkus

Bei Anwendung von Levodopa bei Patienten mit peptischem Ulkus in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten (da das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung besteht).

Glaukom

Levodopa kann bei Patienten mit Glaukom den Augeninnendruck erhöhen. Patienten mit chronischem Glaukom können mit Levodopa behandelt werden, sofern die Behandlung umsichtig erfolgt, der Augeninnendruck gut unter Kontrolle ist und der Patient während der Behandlung engmaschig auf Veränderungen seines Augeninnendrucks überwacht wird.

Melanom

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Morbus Parkinson ein höheres (2- bis etwa 6-mal höheres) Risiko für das Auftreten eines Melanoms haben als die Allgemeinbevölkerung. Es ist nicht bekannt, ob das erhöhte Risiko auf den Morbus Parkinson selbst oder auf andere Faktoren wie beim Morbus Parkinson angewendete Arzneimittel zurückzuführen ist.

Es wird empfohlen, bei mit Inbrija® behandelten Patienten regelmäßig die Haut auf Melanome zu untersuchen.

Laboruntersuchungen

Es können Laborwertabweichungen auftreten, wie unter anderem ein Anstieg der Werte von Leberfunktionstests wie alkalische Phosphatase, Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Laktatdehydrogenase (LDH) und Bilirubin. Darüber hinaus wurden Veränderungen des Blutharnstoffstickstoffs (BUN) und ein positiver Coombs-Test beschrieben.

Beeinflussung von Tests

Bei Anwendung eines Streifentests zur Beurteilung einer Ketonurie kann es durch Levodopa zu falsch-positiven Reaktionen für den Nachweis von Ketonkörpern im Urin kommen, und zwar auch dann, wenn die Urinprobe gekocht wird. Bei Anwendung der Glukose-Oxidase-Methode zum Nachweis einer Glukosurie sind falsch-negative Ergebnisse möglich.

Es wurden sehr selten Fälle berichtet, in denen bei mit Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer behandelten Patienten die Fehldiagnose eines Phäochromozytoms gestellt wurde. Während einer Behandlung mit Levodopa oder Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer ist bei der Interpretation der Plasma- und Urinkonzentrationen von Katecholaminen und deren Metaboliten Vorsicht geboten.

Orthostatische Hypotonie

Levodopa kann eine orthostatische Hypotonie hervorrufen. Wenn Inbrija® gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die ebenfalls eine orthostatische Hypotonie verursachen können, wie z. B. Antihypertensiva, ist Vorsicht geboten.

Interkurrente Atemwegsinfektionen

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Inbrija® während einer Atemwegsinfektion vor. Basierend auf individuellen Beurteilungen des Schweregrads der interkurrenten Atemwegsinfektion kann Inbrija® entweder weiter angewendet oder abgesetzt werden, bis die Atemwegssymptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht-selektive Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmer

Die Anwendung von nicht-selektiven MAO-Hemmern zusammen mit Levodopa ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Nicht-selektive MAO-Hemmer sollten mindestens 14 Tage vor Beginn einer Levodopa-Therapie abgesetzt werden.

Selektive Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer

Die Anwendung von selektiven MAO-B-Hemmern (z. B. Rasagilin, Selegilin und Saffinamid) mit Levodopa kann zu orthostatischer Hypotonie führen. Patienten, die diese Arzneimittel anwenden, sind engmaschig zu überwachen.

Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten und Isoniazid

Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Phenothiazine, Butyrophenone, Risperidon, Metoclopramid) und Isoniazid können die Wirksamkeit von Levodopa verringern. Patienten, die diese Arzneimittel anwenden,

sind auf eine Verstärkung ihrer Parkinson-Symptomatik zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Antihypertensiva

Es sind Fälle von symptomatischer lageabhängiger Hypotonie bekannt, die auftraten, nachdem eine Kombinationstherapie aus Levodopa und einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer einer Behandlung mit bestimmten Antihypertensiva hinzugefügt wurde. Während der gleichzeitigen Anwendung von Inbrija® muss gegebenenfalls die Dosis der Antihypertensiva angepasst werden.

Anticholinergika

Anticholinergika können bei der Behandlung eines Tremors eine synergistische Wirkung mit Levodopa zeigen. Allerdings kann es bei gleichzeitiger Anwendung zu einer Verstärkung unwillkürlicher Bewegungsstörungen kommen. Anticholinergika können die Resorption oraler Levodopa-haltiger Arzneimittel verlangsamen und dadurch deren Wirkung beeinträchtigen. Gegebenenfalls muss die Levodopa-Dosis angepasst werden.

COMT-Inhibitoren

Es wurde gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Entacapon zu Levodopa/einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer die Bioverfügbarkeit von Levodopa um 30 % erhöht. Bei gemeinsamer Anwendung mit COMT-Inhibitoren muss gegebenenfalls die Levodopa-Dosis angepasst werden.

Trizyklische Antidepressiva

In seltenen Fällen wurden Nebenwirkungen einschließlich Hypertonie und Dyskinesie beschrieben, die durch die gleichzeitige Anwendung von trizyklischen Antidepressiva und Levodopa/einem Dopa-Decarboxylase-Hemmer bedingt waren.

Amantadin

Die gleichzeitige Anwendung von Levodopa und Amantadin kann Verwirrtheit, Halluzinationen, Alpträume, gastrointestinale Störungen und andere Atropin-artige Nebenwirkungen verstärken. Bei Patienten, die Amantadin und Levodopa erhielten, wurden psychotische Reaktionen beobachtet.

Lokale oder systemische pulmonale Arzneimittel

Wechselwirkungen von Inbrija® mit lokalen oder systemischen pulmonalen Arzneimitteln wurden nicht untersucht, weil Inbrija® bei Patienten mit Asthma, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder anderen chronischen Grunderkrankungen der Lungen nicht empfohlen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Levodopa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Inbrija® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Levodopa wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Levodopa Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Das Stillen soll während der Behandlung mit Inbrija® unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Levodopa auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Levodopa kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bestimmte Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit und Schwindelgefühl, die bei anderen Levodopa-haltigen Arzneimitteln beschrieben wurden, können bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Patienten, die mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln behandelt werden und Episoden von Somnolenz und/oder plötzlichem Einschlafen zeigen, sind darauf hinzuweisen, dass sie so lange keine Fahrzeuge führen und keine Aktivitäten ausführen dürfen, bei denen eingeschränkte Wachsamkeit sie selbst oder andere einem Risiko für schwere Verlet-

zungen oder einer Lebensgefahr aussetzen würde (z. B. das Bedienen von Maschinen), bis solche wiederkehrenden Episoden und die Somnolenz abgeklungen sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten in klinischen Studien zu Inbrija® berichteten Nebenwirkungen waren Husten (15,6 %), Sturz (8,7 %), Infektion der oberen Atemwege (5,8 %), Dyskinesie (5,7 %) und verfärbtes Sputum (2,8 %). Bei Anwendung von Levodopa-haltigen Arzneimitteln wurde als schwerwiegende Nebenwirkung ein allergisches Ödem berichtet, was jedoch in klinischen Studien zu Inbrija® nicht beobachtet wurde. Bei Anwendung von Levodopa-/Dopa-Decarboxylase-Hemmer-haltigen Arzneimitteln können ein Symptomkomplex, der einem malignen neuroleptischen Syndrom ähnelt, und eine Rhabdomyolyse auftreten. Allerdings wurden in klinischen Studien zu Inbrija® keine derartigen Fälle identifiziert. Bei Anwendung von Levodopa-haltigen Arzneimitteln wurden gastrointestinale Blutungen beschrieben und in klinischen Studien zu Inbrija® wurde ein solcher Fall beobachtet.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), nicht bekannt (Häufigkeit

auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Plötzliches Einschlafen

Levodopa ist mit Somnolenz assoziiert und ging in sehr seltenen Fällen mit exzessiver Somnolenz tagsüber und mit Episoden von plötzlichem Einschlafen einher.

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln, die Levodopa enthalten, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Husten

Die meisten in klinischen Studien zu Inbrija® beobachteten Fälle von Husten waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und traten üblicherweise in den ersten 30 Behandlungstagen auf. Bei 2 % der Teilnehmer an klinischen Studien zu Inbrija® führte Husten zum Behandlungsabbruch.

Erstickungsgefühl

Im Rahmen der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen liegen Meldungen über ein Erstickungsgefühl beim Auftreffen des Wirkstoffpulvers auf die Rachenhinterwand unmittelbar nach Anwendung des Arzneimittels vor.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen bei Anwendung von Inbrija®			Bei oraler Anwendung von Levodopa gemeldete Nebenwirkungen
	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Bösartiges Melanom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Anämie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Allergisches Ödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrheitszustand, Halluzinationen, Depression, Angst, Abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Psychose, Störung der Impulskontrolle (siehe Abschnitt 4.4), Agitiertheit, Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4), Orientierungsstörung, Dopamin-Dysregulationssyndrom, Euphorische Stimmung, gesteigerte Libido, Zähneknirschen, Paranoia, Wahn

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen bei Anwendung von Inbrija®			Bei oraler Anwendung von Levodopa gemeldete Nebenwirkungen
	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Dyskinesie		Dystonie, On-Off-Phänomen, Somnolenz, Schwindelgefühl, Verschlimmerung des Morbus Parkinson, Parästhesie, Kopfschmerz, Tremor, Krampfanfall, Plötzliches Einschlafen (siehe Abschnitt 4.4), Syndrom der ruhelosen Beine, Malignes neuroleptisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), Ataxie, Geschmacksstörung, Kognitive Störung, Horner-Syndrom, Demenz
Augenerkrankungen				Verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Mydriasis, Blickkrampf, Blepharospasmus
Herzkrankungen				Herzrhythmusstörungen ^a (siehe Abschnitt 4.4), Palpitationen
Gefäßerkrankungen				Orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4), Hypertonie, Synkope, Thrombophlebitis, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Infektion der oberen Atemwege, verfärbtes Sputum, Verfärbung der Absonderung aus der Nase, Rachenreizung	Erstickungsgefühl	Dyspnoe, anomale Atmung, Dysphonie, Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen		Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Gastrointestinale Blutung, Peptisches Ulkus (siehe Abschnitt 4.4), Dysphagie, Dyspepsie, Glossodynie, Flatulenz, Verfärbung des Speichels, Hypersalivation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Angioödem, Hyperhidrosis, Ausschlag, Pruritus, Henoch-Schoenlein-Purpura, Urtikaria, Alopezie, Schweißverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Muskelspasmen, Trismus

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen bei Anwendung von Inbrija®			Bei oraler Anwendung von Levodopa gemeldete Nebenwirkungen
	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harnretention, Chromaturie, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				periphere Ödeme, Asthenie, Ermüdung, Unwohlsein, Gangstörung, Brustkorbschmerz
Untersuchungen				Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Glukose im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt, Blut im Urin nachweisbar, Blutharnstoff erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Coombs-Test positiv, Leukozyten im Urin positiv, Test auf Bakterien positiv, Gewicht erniedrigt, Gewicht erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz		

^a Herzrhythmusstörungen wird hier als zusammengesetzter Begriff verwendet und steht für Vorhofflimmern, Vorhofflattern, atrioventrikulärer Block, Schenkelblock, Sick-Sinus-Syndrom, Bradykardie und Tachykardie.

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 dem

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

4.9 Überdosierung

Die akuten Symptome einer Levodopa-Überdosierung sind durch die dopaminerge Überstimulation zu erwarten. Die Anwendung von mehr als einer Dosis Inbrija® (2 Kapseln) zur Behandlung der gleichen OFF-Episode kann zu ZNS-Störungen führen. Unter höheren Dosen kann die Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Störungen (z. B. Hypotonie, Tachykardie) und schwereren psychiatrischen Problemen ansteigen.

Die Patienten sind zu überwachen und supportive zu behandeln. Zur Überwachung auf Arrhythmien ist ein elektrokardiographisches Monitoring angezeigt. Falls erforderlich ist

eine geeignete antiarrhythmische Therapie zu verabreichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminerge Mittel, ATC-Code: N04BA01

Wirkmechanismus

Levodopa ist eine Dopamin-Vorstufe und wird beim Morbus Parkinson als Dopamin-Ersatztherapie angewendet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Inbrija® als Zusatztherapie zu einer dopaminergen Hintergrundtherapie bei OFF-Episoden bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde in einer 12-wöchigen randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Die Studienteilnehmer mussten in der Lage sein, OFF-Episoden zu erkennen und den Inhalator zu bedienen.

Insgesamt wurden 114 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Inbrija® 66 mg (zwei Kapseln mit je 33 mg) und 112 Patienten Placebo zugeteilt. Bei Auftreten von OFF-Episoden konnten die Patienten bis zu fünfmal täglich inhalatives Levodopa als Bedarfs-

therapie anwenden. Eine medikamentöse Hintergrundtherapie mit Apomorphin war während der Studie nicht erlaubt. Die Patienten waren bei Studienbeginn mindestens 2 Stunden pro Tag im OFF-Zustand, und die Dosis des Levodopa-/Dopa-Decarboxylase-Hemmer-haltigen Arzneimittels enthielt maximal 1.600 mg Levodopa pro Tag.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Änderung des Punktwertes auf der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III 30 Minuten nach der Dosis in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Der UPDRS-Teil III bezieht sich auf die Beurteilung des Schweregrads der grundlegenden motorischen Befunde (z. B. Tremor, Rigidität, Bradykinesie, posturale Instabilität) bei Patienten mit Morbus Parkinson. Dieser Endpunkt wurde in einem klinischen Setting untersucht, d.h. die Patienten nahmen die übliche Morgendosis ihres oralen Levodopa-/Dopa-Decarboxylase-Hemmer Arzneimittels ein und suchten 2–5 Stunden später die Klinik auf. Bei Eintreten einer OFF-Phase erhielten die Patienten Placebo oder inhalatives Levodopa. Jeweils vor und 30 Minuten nach der Anwendung wurde der UPDRS-III-Score bestimmt. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren eine Reduktion der durchschnittlichen täglichen Zeit im OFF-Zustand und die Verbesserung des Punktwerts auf der Patient Global Impression of Change

Scale (PGI-C-Skala), einem von den Patienten beurteilten Endpunkt, der die Gesamtverbesserung und Zufriedenheit mit der Behandlung mit Inbrija® abbildet, sowie der Endpunkt „Responders ON“. Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die Ergebnisse.

Siehe Tabelle 2

Pulmonale Sicherheit

In einer Patientenuntergruppe der 12-wöchigen Studie wurden 15, 30 und 60 Minuten nach der ersten Dosis von Inbrija® 66 mg oder Placebo serielle Spirometrien angefertigt. Die Einsekundenkapazität (FEV₁) unterschied sich nach der ersten Dosis Inbrija® bzw. Placebo nicht erkennbar.

Außerdem wurden in einer 12-monatigen, randomisierten, kontrollierten, unverbündeten Studie die Auswirkungen von Inbrija® auf die Lungenfunktion von Patienten mit Morbus Parkinson, die mit einem oralen Levodopa-/Dopa-Decarboxylase-Hemmer Arzneimittel behandelt wurden, untersucht. Insgesamt 271 Patienten erhielten Inbrija® 66 mg (zwei Kapseln mit je 33 mg). Außerdem wurden 127 Patienten einer Kontrollgruppe während ihrer üblichen oralen Behandlung des Morbus Parkinson beobachtet. In beiden Gruppen erfolgte alle 3 Monate eine Bestimmung der Lungenfunktion mittels Spirometrie und Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}). Nach 12 Monaten war die durchschnittliche Reduktion der FEV₁ gegenüber dem Baseline-Wert in beiden Gruppen gleich (-0,1 Liter). Ein Vergleich der Änderung der DL_{CO} in Monat 12 gegenüber dem Baseline-Wert in der Inbrija®-Behandlungsgruppe und der Beobachtungskohorte ergab ebenfalls keine signifikante Differenz.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Inbrija® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Inbrija® 66 mg (2 Kapseln mit je 33 mg) und Carbidopa/Levodopa-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (25 mg/100 mg) wurde bei 24 gesunden Probanden, die alle 8 Stunden insgesamt 50 mg Carbidopa erhielten, im Nüchternzustand untersucht.

Die mediane Zeit bis zur maximalen Levodopa-Plasmakonzentration betrug nach einer Dosis von Inbrija® 66 mg (2 Kapseln mit je 33 mg) 30 Minuten und nach einer Dosis von Carbidopa/Levodopa-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (25 mg/100 mg) 45 Minuten. Die für die Dosis normalisierte relative Bioverfügbarkeit einer einzelnen abgebenen Inbrija®-Dosis von 66 mg betrug relativ zu einer einzelnen oralen Carbidopa/Levodopa-Dosis (25 mg/100 mg) 88,0% (90%-KI: 80,3; 96,4).

Die mittlere maximale Plasmakonzentration nach 10 Minuten (C_{10 min}) und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Levodopa

Tabelle 2: Baseline-Merkmale und Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte

Parameter	Placebo n = 112	Inbrija® 66 mg n = 114
Patientenmerkmale		
Alter	63 Jahre	64 Jahre
Dauer des MP	97 Monate	96 Monate
Levodopa-Baseline-Dosis	841 mg	819 mg
UPDRS-III-Score in OFF-Phasen		
n	n = 95 ^a	n = 94 ^a
Punktwert vor Inhalation	32,1	29,0
Änderung nach 30 Min.	-5,91	-9,83
Diff. (95 %-KI)	-	-3,92 (-6,84; -1,00)
p-Wert	-	0,009
Responder ON^b		
n	n = 97 ^a	n = 97 ^a
% (n)	36,1% (35)	57,7% (56)
Diff.	-	21,6%
p-Wert	-	0,003
PGI-C		
n	n = 97 ^a	n = 98 ^a
Viel besser % (n)	7,2% (7)	11,2% (11)
Besser % (n)	7,2% (7)	26,5% (26)
Wenig besser % (n)	32,0% (31)	33,7% (33)
Nicht besser % (n)	53,6% (52)	28,6% (28)
p-Wert	-	< 0,001 ^c
Tägliche OFF-Zeit (h)		
n	n = 97 ^a	n = 95 ^a
Baseline-Mittelwert (SD)	5,59 (2,25)	5,35 (2,26)
KQM-Änderung	-0,48	-0,47
Mittlere Diff. (95 %-KI)	-	-0,01 (-0,55; 0,56)
p-Wert	-	0,975
Tägliche Dosen (Median)	2 Dosen	2 Dosen

^a Beobachtete Fälle (Observed Cases).

^b „Responder ON“ waren definiert als Patienten, deren Zustand innerhalb von 60 Minuten nach Anwendung einer Dosis von OFF auf ON wechselte und die 60 Minuten nach der Dosis weiterhin im ON-Zustand waren.

^c p-Wert für PGI-C nominal.

nach Anwendung von Inbrija® 66 mg (2 Kapseln mit je 33 mg) betragen 418 ng/ml bzw. 696 ng/ml. Die Exposition über den Zeitraum von 4 Stunden (AUC_{0-4 h}) betrug 1.280 ng•h/ml.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_Z/F) betrug für Inbrija® 66 mg (2 Kapseln mit je 33 mg) 168 l.

Biotransformation

Levodopa wird umfangreich zu verschiedenen Metaboliten verstoffwechselt. Die beiden wichtigsten Stoffwechselwege sind die Decarboxylierung durch die aromatische L-Aminosäuredecarboxylase und die O-Methylierung durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Es wurde die Pharmakokinetik der wichtigen Levodopa-Metaboliten 3-O-Methyldopa (3-OMD), 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure (DOPAC) und Homovanillinsäure (HVA) nach Anwendung einer inhalativen Inbrija®-Einzeldosis bzw. einer oralen Carbidopa/Levodopa-Einzeldosis (Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zu 25 mg/100 mg) untersucht. Das Metaboliten-Profil nach Inhalation von Inbrija® unterschied sich nicht wesentlich von dem, das nach oraler Anwendung von Carbidopa/Levodopa beobachtet wurde. Die

nach Inbrija®-Gabe erreichten maximalen Metaboliten-Konzentrationen und die Gesamtexposition gegenüber den Metaboliten überschritten nicht die nach einer oralen Carbidopa/Levodopa-Dosis beobachteten Werte.

Es wurde nicht untersucht, welchen Einfluss die Menge an zirkulierender Dopa-Decarboxylase am Ende des Dosisintervalls des oralen Carbidopa/Levodopa-Präparats auf die Wirksamkeit von Inbrija® hat.

Elimination

In Gegenwart von Carbidopa betrug die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) von Levodopa nach einmaliger Anwendung von Inbrija® 66 mg (2 Kapseln mit je 33 mg) 2,3 Stunden und war der t_{1/2} nach einer oralen Dosis von Carbidopa/Levodopa-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (25 mg/100 mg) von 1,9 Stunden vergleichbar.

Linearität/Nicht-Linearität

Inbrija® zeigt zwischen 13 mg und 122 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik von Levodopa.

Nierenfunktionsstörung

Inbrija® wurde nicht speziell bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Es

wird empfohlen, dieses Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Inbrija® wurde nicht speziell bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Es wurde eine klinische Studie zu Inbrija® 66 mg (2 Kapseln mit je 33 mg) mit 24 gesunden Probanden (13 Männer und 11 Frauen) durchgeführt. Dabei fielen die C_{max} und die AUC_{0-24h} nach Anwendung von Inbrija® bei Frauen um 42,2 % bzw. 48,8 % höher aus als bei Männern. Nach Korrektur für das Körpergewicht war die Differenz zwischen den Geschlechtern nach jeder Behandlung nicht mehr signifikant: Die für das Körpergewicht adjustierte C_{max} und AUC_{0-24h} nach einer Dosis Inbrija® waren bei Frauen um 9,7 % bzw. 15,1 % höher als bei Männern. Der größte Teil der geschlechtsspezifischen Differenz beruht auf Unterschieden beim Körpergewicht. Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Geschlechts ist nicht erforderlich.

Rauchen

Es wurde eine klinische Studie durchgeführt, in der Inbrija® 66 mg (2 Kapseln mit je 33 mg) von 56 gesunden Probanden (31 Nichtraucher und 25 Raucher) angewendet wurde. Dabei fielen die C_{max} und die AUC_{0-24h} nach Anwendung von Inbrija® bei Rauchern um 11 % bis 12 % höher aus als bei Nichtrauchern. Eine Dosisanpassung auf Grundlage des Raucherstatus ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Levodopa verursachte bei Kaninchen viszerale und Skelettmissbildungen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei Mäusen, Ratten oder Affen bei alleiniger Gabe von Levodopa keine Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Colfoscerilpalmitat
Natriumchlorid

Kapselhülle

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Carrageen (Ph. Eur.)
Kaliumchlorid
Carnaubawachs
Maisstärke

Tinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Propylenglycol
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Die Kapseln erst unmittelbar vor der Anwendung entnehmen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Hartkapseln sind in Aluminium / PVC / Aluminium-Blisterpackungen verpackt. Jede perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen enthält 4 Hartkapseln.

Der Inbrija®-Inhalator besteht aus Polybutylenterephthalat (PBT), Polycarbonat (PC) und Polypropylen (PP). Der Einstichzinken und die Feder bestehen aus Edelstahl.

Packung mit 16 Hartkapseln (4 Blisterstreifen) und einem Inhalator.

Packung mit 32 Hartkapseln (8 Blisterstreifen) und einem Inhalator.

Packung mit 60 Hartkapseln (15 Blisterstreifen) und einem Inhalator.

Packung mit 92 Hartkapseln (23 Blisterstreifen) und einem Inhalator.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Acorda Therapeutics Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irland
Tel.: +353 (0)1 231 4609

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1390/001
EU/1/19/1390/002
EU/1/19/1390/003
EU/1/19/1390/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt