

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inbrija 33 mg polvo para inhalación, cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 42 mg de levodopa.

Cada dosis administrada contiene 33 mg de levodopa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, cápsula dura.

Cápsulas opacas de color blanco que contienen polvo blanco, con la inscripción «A42» impresa en negro sobre la cápsula de cierre y dos franjas negras impresas sobre el cuerpo de la cápsula.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inbrija está indicado para el tratamiento intermitente de fluctuaciones motoras episódicas (episodios OFF) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con un inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Antes de iniciar la administración de Inbrija, los pacientes deben encontrarse en tratamiento estable con inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa (p. ej., carbidopa o benserazida).

Los pacientes seleccionados para el tratamiento con Inbrija deben ser capaces de reconocer el inicio de sus síntomas OFF y de poder preparar el inhalador o, si no, tener a un cuidador responsable que pueda preparar el inhalador para ellos cuando sea necesario.

Inbrija se debe inhalar cuando empiezan a reaparecer los síntomas, motores o no motores, de un periodo OFF.

La dosis recomendada de Inbrija es de 2 cápsulas duras hasta 5 veces al día. Cada cápsula contiene 33 mg de levodopa. La dosis diaria máxima de Inbrija no debe superar las 10 cápsulas (330 mg). No se recomienda tomar más de 2 cápsulas en cada periodo OFF. Si se supera la dosis recomendada pueden producirse las reacciones adversas asociadas a la levodopa.

Si se reduce la dosis o se deja de tomar un medicamento con levodopa de forma abrupta, se debe hacer una estrecha monitorización de los pacientes, especialmente si reciben también neurolépticos. Ver la sección 4.4 sobre la aparición de hiperpirexia y la confusión secundarias a la suspensión del medicamento.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Inbrija para los pacientes ancianos (≥ 65 años). Solo se dispone de datos limitados en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años).

Insuficiencia renal

Inbrija no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución en la administración de este medicamento a pacientes con enfermedad renal grave.

Insuficiencia hepática

Inbrija no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución en la administración de este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inbrija en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo por vía inhalatoria . Las cápsulas duras Inbrija no se deben tragar.

El inhalador Inbrija se debe desechar cuando se hayan usado todas las cápsulas.

Las cápsulas solo se deben extraer del blíster justo antes de usarlas.

El médico u otro profesional sanitario debe instruir al paciente sobre cómo administrar correctamente el medicamento. Más adelante se proporciona un resumen del modo de uso de Inbrija.

- Una dosis completa son 2 cápsulas administradas una después de otra.
- El paciente debe cargar 1 cápsula en el inhalador Inbrija, inspirar y aguantar la respiración durante 5 segundos. Durante la inspiración, debe escuchar cómo la cápsula «gira».
- Después, la cápsula usada se saca del inhalador Inbrija y se carga la segunda. El tiempo entre la inhalación del polvo de la primera cápsula y la inhalación de la segunda no debe superar los 10 minutos.
- Es importante indicar a los pacientes que si no escuchan o sienten cómo la cápsula «gira» mientras están inhalando, deberán inspirar de nuevo la misma cápsula pero de un modo más profundo y prolongado, o puede que tengan que limpiar la boquilla.

El prospecto contiene instrucciones de uso detalladas para los pacientes.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Feocromocitoma.
- Administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivos. La administración de estos inhibidores se debe interrumpir al menos dos semanas antes de comenzar con la terapia, debido a la terapia establecida preexistente con levodopa (ver sección 4.5).
- Antecedentes de síndrome maligno neuroléptico (SMN) y/o rabdomiólisis no traumática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Broncoespasmos en pacientes con enfermedad pulmonar

Debido al riesgo de broncoespasmos, no se recomienda usar el polvo de levodopa para inhalación en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otra enfermedad pulmonar subyacente crónica.

Hay pocos datos sobre el efecto crónico de Inbrija en pacientes con problemas respiratorios.

Efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y trastornos mentales

Somnolencia y episodios de sueño repentino

La levodopa se ha asociado con somnolencia y episodios de sueño repentinos (ver sección 4.7). En muy raras ocasiones se ha comunicado la aparición repentina de sueño durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin conciencia de ello o sin señales de aviso. Se debe informar a los pacientes de esta posibilidad y se les debe aconsejar precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas durante el tratamiento (ver sección 4.7). Los pacientes que hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de aparición repentina de sueño no deben conducir ni manipular máquinas. Además, se puede considerar reducir la dosis o finalizar la terapia.

Hiperpirexia secundaria a la suspensión del medicamento y confusión

En relación con una reducción rápida de la dosis, la suspensión del medicamento y cambios en la terapia dopaminérgica de base, se ha descrito un complejo de síntomas similar al síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, alteración de la conciencia e inestabilidad autonómica) sin otra causa evidente. Por este motivo, si se deja de tomar un medicamento con levodopa, o se reduce de manera abrupta su dosis, debe observarse atentamente a los pacientes especialmente si están recibiendo también neurolépticos.

Trastornos mentales

Durante el tratamiento con levodopa, o después de iniciar o aumentar la dosis de levodopa, los pacientes pueden experimentar una alteración del estado mental o un empeoramiento, así como cambios en el comportamiento que pueden llegar a ser graves, como comportamiento similar a la psicosis y suicida. Estas alteraciones del estado mental y del comportamiento pueden tener una o varias manifestaciones, como ansiedad, depresión, ideación paranoica, trastornos delirantes, alucinaciones, confusión, comportamiento pseudopsicótico, desorientación, conducta agresiva, agitación y delirio.

Se debe tener especial precaución en el tratamiento con un inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa de pacientes con un trastorno psicótico grave o con antecedentes de trastorno psicótico, porque se podría agravar la psicosis. Asimismo, ciertos medicamentos para el tratamiento de la psicosis pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y reducir la eficacia de la levodopa. El uso concomitante de antipsicóticos debe controlarse atentamente para detectar un posible empeoramiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, en especial cuando se usan antagonistas del receptor D2 (ver sección 4.5).

Trastornos del control de impulsos

Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para detectar el desarrollo de trastornos del control de impulsos. Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores de que se pueden producir síntomas conductuales de trastornos del control de impulsos, tales como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, atracones de comida o comida compulsiva en pacientes tratados con levodopa. Si aparecen dichos síntomas, se debe revisar el tratamiento.

Disquinesia

Inbrija puede provocar disquinesia. Se debe considerar un ajuste de la terapia con levodopa o con otros medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Eventos isquémicos cardiovasculares

Inbrija debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Se debe tener cuidado en la administración de Inbrija a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y que presentan arritmias auriculares, nodales o ventriculares. La función cardíaca de estos pacientes debe monitorizarse con especial atención durante el inicio del tratamiento con Inbrija.

Úlcera péptica

La levodopa se debe administrar con precaución a los pacientes con antecedentes de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal superior).

Glaucoma

La levodopa puede causar un aumento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma. Los pacientes con glaucoma crónico pueden recibir tratamiento cuidadoso con levodopa si la presión intraocular está controlada y además, se realiza un estrecho seguimiento para detectar cambios en la presión intraocular durante la terapia.

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un riesgo más elevado (de 2 a aproximadamente 6 veces más) de desarrollar melanoma en comparación con la población general. No hay evidencia que indique que el riesgo incrementado se debiera a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, como los medicamentos usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Se recomienda hacer exámenes periódicos de la piel para controlar la aparición de melanoma en los pacientes tratados con Inbrija.

Pruebas de laboratorio

Las anomalías en las pruebas de laboratorio incluyen aumentos en las pruebas de función hepática, como las de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina. También se han comunicado anomalías en el nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) y test de Coombs positivo.

Interferencia con las pruebas

La levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina cuando se usa una tira reactiva para la determinación de la cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. El uso de métodos de glucosa-oxidasa en las pruebas de glucosuria puede dar resultados falsos negativos.

En muy raras ocasiones se han comunicado casos de diagnóstico erróneo de feocromocitoma en pacientes tratados con un inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa. Se deben interpretar con precaución las concentraciones plasmáticas y en la orina de las catecolaminas y de sus metabolitos en pacientes tratados con levodopa o un inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa.

Hipotensión ortostática

La levodopa puede causar hipotensión ortostática. Inbrija debe usarse con precaución si se administra con medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática, p. ej., antihipertensivos.

Infección respiratoria intercurrente

Los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de Inbrija durante una infección respiratoria son escasos. Según las estimaciones individuales sobre la gravedad de la infección respiratoria intercurrente, el tratamiento con Inbrija se continuará o suspenderá hasta que desaparezcan los síntomas respiratorios (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivos

El uso de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivos está contraindicado con levodopa (ver sección 4.3). La administración de cualquier inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) no selectivo debe interrumpirse al menos 14 días antes de iniciar el tratamiento con levodopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) selectivos

El uso concomitante de los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) selectivos (p. ej., rasagilina, selegilina y safinamida) con levodopa puede estar relacionado con hipotensión ortostática. Se debe hacer una monitorización estrecha de los pacientes que estén tomando estos medicamentos.

Antagonistas del receptor dopaminérgico D2 e isoniazida

Los antagonistas del receptor dopaminérgico D2 (p. ej., fenotiazinas, butirofenonas, risperidona y metoclopramida) y la isoniazida pueden reducir la eficacia de la levodopa. Los pacientes que estén tomando estos medicamentos deben ser monitorizados por si los síntomas de la enfermedad de Parkinson empeoran (ver sección 4.4).

Antihipertensivos

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se han añadido combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de los pacientes que ya reciben ciertos antihipertensivos. Durante el uso concomitante con Inbrija puede ser necesario ajustar la dosis de los antihipertensivos.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos pueden actuar sinérgicamente con la levodopa para mejorar los temblores. No obstante, su uso concomitante puede empeorar los trastornos motores involuntarios. Los anticolinérgicos pueden reducir el efecto de los medicamentos de levodopa orales por su absorción retardada. Es posible que se deba ajustar la dosis de levodopa.

Inhibidores de la COMT

Se ha demostrado que la adición de entacapona a un inhibidor de levodopa/dopa-d Descarboxilasa aumenta en un 30 % la biodisponibilidad de la levodopa. Puede ser necesario ajustar la dosis de la levodopa cuando se administra con inhibidores de la COMT.

Antidepresivos tricíclicos

En raras ocasiones se han notificado reacciones adversas, como hipertensión y disquinesia, debido al uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos y un inhibidor de levodopa/dopa-d Descarboxilasa.

Amantadina

La administración concomitante de levodopa y amantadina puede aumentar la confusión, las alucinaciones, las pesadillas, los problemas gastrointestinales u otros efectos secundarios similares a los provocados por la atropina. En pacientes tratados con amantadina y levodopa se han observado reacciones psicóticas.

Medicamentos pulmonares locales o sistémicos

No se han investigado las interacciones de Inbrija con los medicamentos pulmonares locales o sistémicos, porque Inbrija no está recomendado para pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otra enfermedad pulmonar crónica subyacente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de levodopa en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se

recomienda utilizar Inbrija durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La levodopa se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de la levodopa en recién nacidos y lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Inbrija.

Fertilidad

No hay información sobre los efectos de la levodopa sobre la fertilidad humana. En los estudios en animales no se han observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la levodopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Algunos efectos adversos, como la somnolencia y el mareo, comunicados con otros medicamentos con levodopa, pueden afectar a la capacidad de los pacientes para conducir y utilizar máquinas.

Se debe informar a los pacientes tratados con medicamentos con levodopa y que presenten somnolencia y/o episodios de aparición repentina de sueño, que no deben conducir ni participar en actividades en las que una alteración del estado de alerta pueda ocasionarles a ellos o a terceros lesiones graves o la muerte (p. ej., uso de máquinas). Deben esperar hasta que estos episodios recurrentes y la somnolencia desaparezcan (ver también la sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Perfil de toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en los ensayos clínicos con Inbrija fueron tos (15,6 %), caídas (8,7 %), infección respiratoria de vías altas (5,8 %), disquinesia (5,7 %) y alteraciones en el color del esputo (2,8 %). En relación con medicamentos con levodopa se ha comunicado reacciones adversas graves de edema alérgico, pero no así en los ensayos clínicos con Inbrija. Con los medicamentos con un inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa puede aparecer un complejo de síntomas similar al síndrome neuroléptico maligno y la rabdomiólisis, aunque no se ha comunicado ningún caso en los ensayos clínicos con Inbrija. En relación con los medicamentos con levodopa se ha comunicado hemorragia gastrointestinal, y esta reacción adversa se ha observado una vez en los ensayos clínicos con Inbrija.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia en la tabla 1 a continuación. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Sistema de la clasificación de órganos				
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl.				Melanoma maligno

Sistema de la clasificación de órganos	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
quistes y pólipos)				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia, Agranulocitosis, Trombocitopenia, Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico				Edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos				Confusión, Alucinaciones, Depresión, Ansiedad, Sueños extraños, Insomnio, Trastorno psicótico, Trastorno del control de los impulsos (ver sección 4.4), Agitación, Intento de suicidio (ver sección 4.4), Desorientación, Síndrome de disregulación dopaminérgica, Euforia, Líbido aumentada, Bruxismo, Paranoia, Delirio
Trastornos del sistema nervioso		Disquinesia		Distonía, Fenómenos ON-OFF, Somnolencia, Mareo, Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, Parestesia, Cefalea, Temblores, Convulsiones, Aparición repentina de sueño (ver sección 4.4), Síndrome de las piernas inquietas,

	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
Sistema de la clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
				Síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4), Ataxia, Disgeusia, Trastorno cognitivo, Síndrome de Horner, Demencia
Trastornos oculares				Visión borrosa, Diplopía, Midriasis, Crisis oculógiras, Blefaroespasma
Trastornos cardíacos				Trastornos del ritmo cardíaco ^a (ver sección 4.4), Palpitaciones
Trastornos vasculares				Hipotensión ortostática (ver sección 4.4), Hipertensión, Síncope, Tromboflebitis, Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Infección respiratoria de vías altas, Alteración del color del esputo, Alteración del color de la secreción nasal, Irritación de garganta	Sensación de asfixia	Disnea, Respiración anormal, Disfonía, Hipo
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, Vómitos		Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Xerostomía, Hemorragia gastrointestinal, Úlcera péptica (ver sección 4.4), Disfagia, Dispepsia, Glosodinia, Flatulencia, Alteración del color de la saliva,

Sistema de la clasificación de órganos	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
				Hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema, Hiperhidrosis, Exantema, Prurito, Púrpura de Schoenlein Henoch, Urticaria, Alopecia, Alteración del color del sudor
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Espasmos musculares, Trismo
Trastornos renales y urinarios				Retención urinaria, Cromaturia, Incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Edema periférico, Astenia, Fatiga, Malestar general, Alteración de la marcha, Dolor torácico
Exploraciones complementarias				Aumento de la aspartato aminotransferasa, Aumento de la alanina aminotransferasa, Aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, Aumento de la bilirrubina sanguínea, Aumento de la glucosa sanguínea, Aumento de la creatinina sanguínea, Aumento del ácido úrico sanguíneo, Disminución de la

Sistema de la clasificación de órganos	Reacciones adversas con Inbrija			Reacciones adversas comunicadas con la levodopa oral
	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
				hemoglobina, Disminución del hematocrito, Presencia de orina en la sangre, Aumento de la urea sanguínea, Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, Test de Coombs positivo, Leucocitos positivos en orina, Pruebas para la identificación bacteriana positivas, Pérdida de peso, Aumento de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas		

^a El trastorno del ritmo cardíaco es un término combinado que engloba fibrilación auricular, aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, disfunción sinusal, bradicardia y taquicardia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aparición repentina de sueño

La levodopa se asocia a somnolencia y, en muy raras ocasiones, a una excesiva somnolencia diurna y episodios de aparición repentina del sueño.

Trastornos del control de impulsos

Se pueden producir ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones de comida y comida compulsiva en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa (ver sección 4.4).

Tos

La tos comunicada en los ensayos clínicos con Inbrija era, mayoritariamente, de intensidad leve a moderada, y fue notificada habitualmente en los primeros 30 días del tratamiento. Un 2% de los participantes abandonaron los ensayos clínicos con Inbrija por la tos.

Sensación de asfixia

En la experiencia postcomercialización ha habido notificaciones de sensación de asfixia asociada al impacto del polvo del medicamento en la parte posterior de la garganta, inmediatamente después de la administración.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Puede esperarse que los síntomas agudos de sobredosis de levodopa se deban a una hiperestimulación dopaminérgica. El uso de más de una dosis de Inbrija (2 cápsulas) para el tratamiento del mismo periodo OFF puede provocar trastornos en el SNC, con una mayor probabilidad de desarrollar un trastorno cardiovascular (p. ej. hipotensión, taquicardia); a dosis más altas pueden aparecer problemas psiquiátricos más graves.

Se debe monitorizar a los pacientes y administrarles un tratamiento de apoyo. Se debe controlar a los pacientes mediante electrocardiograma para detectar la aparición de arritmias y, si fuera necesario, administrarles una terapia antiarrítmica adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BA01

Mecanismo de acción

La levodopa es un fármaco precursor de la dopamina y se administra como terapia sustitutiva dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio de 12 semanas doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se evaluó la eficacia de Inbrija para el tratamiento de los episodios OFF en pacientes con enfermedad de Parkinson. En él, el medicamento se administró junto con el tratamiento dopaminérgico de base. Los sujetos debían poder reconocer los periodos OFF y manejar el dispositivo.

En total se aleatorizó y trató a 114 pacientes con Inbrija 66 mg (dos cápsulas de 33 mg) y 112 pacientes recibieron placebo. Durante los periodos OFF, los sujetos podían usar a voluntad la levodopa inhalada hasta cinco veces al día. No se permitió la apomorfina como medicamento de base. Al inicio del estudio, los pacientes tenían como mínimo 2 horas de tiempo OFF al día, y los medicamentos de inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa no superaban los 1.600 mg de levodopa al día.

El criterio principal de valoración de la eficacia era el cambio medio desde el valor inicial en la puntuación de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parte III, 30 minutos después de la dosis en la semana 12. La UPDRS parte III está diseñada para evaluar la gravedad de las manifestaciones motoras clave (p. ej., temblor, rigidez, bradiquinesia, inestabilidad postural) en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Este criterio de valoración se evaluó en un entorno clínico, es decir, los pacientes tenían que tomar por la mañana su dosis oral habitual de inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa, y acudir al consultorio transcurridas entre 2-5 horas. Si se producía un periodo OFF, los pacientes recibían placebo o levodopa inhalada. La UPDRS-III se evaluó antes de la administración de la dosis y 30 minutos después. Los criterios secundarios de valoración eran la reducción del tiempo OFF medio diario, la mejora en la escala de la impresión global del paciente (PGI-C, Patient Global Impression of Change), una valoración comunicada por el paciente sobre la

mejora en general y la satisfacción con el tratamiento con Inbrija, y los respondedores ON. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Características basales y resultados de los criterios de valoración de la eficacia

Parámetros	Placebo n = 112	Inbrija 66 mg n = 114
Características de los pacientes		
Edad	63 años	64 años
Duración EP	97 meses	96 meses
Dosis inicial de levodopa	841 mg	819 mg
Puntuación UPDRS-III durante el periodo OFF		
	n = 95 ^a	n = 94 ^a
Puntuación predosis	32,1	29,0
Cambio a los 30 min	-5,91	-9,83
Dif. (IC 95 %)	-	-3,92 (-6,84; -1,00)
Valor p	-	0,009
Respondedores ON^b		
	n = 97 ^a	n = 97 ^a
% (n)	36,1% (35)	57,7% (56)
Dif.	-	21,6%
Valor p	-	0,003
PGI-C		
	n = 97 ^a	n = 98 ^a
Importante mejora % (n)	7,2% (7)	11,2% (11)
Mejora % (n)	7,2% (7)	26,5% (26)
Pequeña mejora % (n)	32,0% (31)	33,7% (33)
Ninguna mejora % (n)	53,6% (52)	28,6% (28)
Valor p	-	< 0,001 ^c
Tiempo OFF diario (h)		
	n = 97 ^a	n = 95 ^a
Media al inicio (DE)	5,59 (2,25)	5,35 (2,26)
Cambio en la media de los mínimos cuadrados	-0,48	-0,47
Dif. de medias (IC 95 %)		-0,01 (-0,55; 0,56)
Valor p		0,975
Dosis diarias (mediana)	2 dosis	2 dosis

^a Casos observados.

^b Se definió «respondedor» como un sujeto que cambió de fase OFF a ON en los 60 minutos posteriores a la dosis, y que seguía en ON a los 60 minutos después de la dosis.

^c El valor p para PGI-C es nominal.

Seguridad pulmonar

En una subpoblación del estudio de 12 semanas se hicieron mediciones por espirometría transcurridos 15, 30 y 60 minutos desde la primera dosis de Inbrija 66 mg o de placebo. Después de la primera dosis no se observaron diferencias notables entre Inbrija y placebo en cuanto al volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS₁).

En un estudio abierto de 12 meses aleatorizado y controlado se evaluó también el efecto de Inbrija sobre la función pulmonar en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con un inhibidor de levodopa/dopa-descarboxilasa oral. Se trató con Inbrija 66 mg (dos cápsulas de 33 mg) a un total de 271 pacientes, y se observó a 127 pacientes de un grupo de control en su régimen de medicación oral habitual para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En ambos grupos se evaluó cada 3 meses la función pulmonar mediante espirometría y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}). A los 12 meses, la reducción media en el VEMS₁ desde el valor basal fue el mismo en ambos

grupos (-0,1 l). Se comparó el cambio de DL_{CO} desde el inicio entre el grupo de tratamiento con Inbrija y la cohorte observacional. Al término de los 12 meses no se observó ninguna diferencia significativa en el cambio de DL_{CO} desde el inicio entre el grupo de Inbrija y la cohorte observacional.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Inbrija en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se evaluó la farmacocinética de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) y de los comprimidos de liberación inmediata de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg en 24 voluntarios sanos en ayunas, a quienes se les administró en total 50 mg de carbidopa cada 8 horas.

El tiempo medio hasta la máxima concentración plasmática de levodopa fue de 30 minutos después de una dosis de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg), en comparación con los 45 minutos desde la administración de una dosis de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg mediante comprimidos de liberación inmediata. La biodisponibilidad relativa normalizada para una sola dosis de 66 mg de Inbrija administrada fue del 88,0 % (IC 90 %: 80,3, 96,4) cuando se comparó con una sola dosis oral de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg.

La concentración plasmática máxima media a los 10 minutos (C_{10min}) y en la concentración máxima (C_{máx}) de levodopa después de la administración de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) fue de 418 ng/ml y 696 ng/ml, respectivamente, con una exposición de más de 4 horas (ABC_{0-4h}) de 1.280 ng•h/ml.

Distribución

El volumen de distribución aparente (V_z/F) fue de 168 l para Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg).

Biotransformación

La levodopa se metaboliza en gran medida a diferentes metabolitos. Las dos principales vías metabólicas son la descarboxilación por la L-aminoácido aromático descarboxilasa, y la O-metilación por medio de la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

La farmacocinética de los principales metabolitos de la levodopa, 3-O-metildopa (3-OMD), ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA), se analizó después de la administración de una sola dosis inhalada de Inbrija y de un comprimido de liberación inmediata de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg por vía oral. El perfil metabólico posterior a la inhalación de Inbrija no se diferenciaba de manera significativa del observado después de la administración oral de carbidopa/levodopa. Las concentraciones máximas de los metabolitos y la exposición total alcanzada después de la administración de Inbrija no fueron superiores a las observadas después de una dosis oral de carbidopa/levodopa.

No se estudió el impacto sobre la eficacia de Inbrija de la cantidad de dopa-decarboxilasa circulante al final de un intervalo de dosis oral de carbidopa/levodopa.

Eliminación

En presencia de carbidopa, la semivida de eliminación terminal aparente (t_{1/2}) de la levodopa después de una única administración de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) fue de 2,3 horas, y resultó ser

comparable con la semivida después de una dosis oral de comprimidos de liberación inmediata de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg (1,9 horas).

Linealidad/No linealidad

Inbrija muestra una farmacocinética proporcional a la dosis de la levodopa en el rango de 13 mg a 122 mg.

Insuficiencia renal

Inbrija no se ha estudiado de manera específica en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución en la administración de este medicamento a pacientes con una enfermedad renal grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Inbrija no se ha estudiado de manera específica en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución en la administración de este medicamento a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Sexo

Se realizó un ensayo clínico con Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) en 24 personas sanas (13 hombres y 11 mujeres). Después de la administración de Inbrija, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $ABC_{0-24\ h}$ en las mujeres fueron un 42,2 % y un 48,8 % más altas que en los hombres, respectivamente. Después de corregir los parámetros para el peso corporal, la diferencia por el sexo después de cada tratamiento dejó de ser significativa: en las mujeres, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $ABC_{0-24\ h}$ ajustadas al peso después de una dosis de Inbrija fueron un 9,7 % y un 15,1 % más altas que las de los hombres. La mayor parte de la diferencia por el sexo se debe a las diferencias en el peso corporal. No se requieren ajustes en la dosis en base al sexo.

Tabaquismo

Se realizó un ensayo clínico con Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) administrado a 56 sujetos sanos (31 no fumadores y 25 fumadores). Después de la administración de Inbrija, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $ABC_{0-24\ h}$ fueron entre un 11 % y un 12 % más altas que en los no fumadores. No se requieren ajustes en la dosis en base al hábito tabáquico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicidad para la reproducción

Levodopa ha causado malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos. No se ha observado ningún efecto sobre los órganos reproductores masculinos o femeninos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas o monos con levodopa en monoterapia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Palmitato de colfoscerilo (DPPC)
Cloruro sódico

Cubierta de la cápsula

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Carragenina
Cloruro de potasio
Cera de carnauba
Almidón de maíz

Tinta

Goma laca
Óxido de hierro negro (E 172)
Propilenglicol
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad y sacarlo justo antes de usar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas duras se suministran en blísteres pelables de aluminio / PVC / aluminio. Cada tira perforada de blísteres unidosis contiene 4 cápsulas duras.

El inhalador Inbrija está fabricado de polibutileno tereftalato (PBT), policarbonato (PC) y polipropileno (PP). Los dientes para perforar y los muelles son de acero inoxidable.

Caja con 60 cápsulas duras (tira de 15 blísteres) y un inhalador.
Caja con 92 cápsulas duras (tira de 23 blísteres) y un inhalador.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 de septiembre de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Inbrija 33 mg polvo para inhalación, cápsulas duras
levodopa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 42 mg de levodopa.
Cada dosis administrada contiene 33 mg de levodopa.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene palmitato de colfoscerilo (DPPC), cloruro sódico, hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), carragenina, cloruro de potasio, cera de carnauba, almidón de maíz, goma laca, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol, hidróxido de potasio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación, cápsulas duras

60 cápsulas duras + 1 inhalador
92 cápsulas duras + 1 inhalador

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo para inhalación. No ingerir las cápsulas de Inbrija.
Usar solo con el inhalador suministrado en la caja.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad y sacarlo solo justo antes de usar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Acorda Therapeutics Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1390/001 60 cápsulas duras
EU/1/19/1390/002 92 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Inbrija

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inbrija 33 mg polvo para inhalación, cápsulas duras
levodopa

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Acorda Therapeutics Ireland Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No ingerir las cápsulas. Solo para vía inhalatoria.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Inbrija 33 mg polvo para inhalación, cápsulas duras levodopa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Inbrija y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Inbrija
3. Cómo usar Inbrija
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Inbrija
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Inbrija y para qué se utiliza

La sustancia activa en Inbrija es levodopa. Inbrija es un medicamento administrado mediante inhalación para tratar el empeoramiento de sus síntomas durante los periodos OFF de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson afecta al movimiento y se trata con un medicamento que usted toma regularmente. Durante los periodos OFF, su medicina habitual no controla suficientemente bien la enfermedad y es probable que el movimiento sea más difícil.

Debe continuar tomando su medicamento principal para la enfermedad de Parkinson y usar Inbrija para controlar el empeoramiento de los síntomas (como la incapacidad para moverse) durante los periodos OFF.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Inbrija

No use Inbrija

- si es **alérgico a la levodopa** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene visión borrosa, ojos enrojecidos, dolor intenso de ojos y de cabeza, halos alrededor de las luces, el tamaño de las pupilas de sus ojos es más grande de lo habitual y se siente mareado. Si tiene cualquiera de estos síntomas, es posible que tenga **glaucoma de ángulo estrecho**, un trastorno que aparece de manera repentina: **deje** de tomar Inbrija y **acuda urgentemente al médico**.
- si tiene un **tumor raro de la glándula suprarrenal** llamado feocromocitoma.
- si está **tomando determinados medicamentos antidepresivos llamados inhibidores de la MAO no selectivos** (p. ej. isocarboxazida y fenelzina). Debe dejar de tomar estos medicamentos al menos 14 días antes de comenzar el tratamiento con Inbrija. Consulte también «Otros medicamentos e Inbrija».
- si en el pasado ha sufrido un **síndrome neuroléptico maligno**, una reacción potencialmente mortal frente a determinados medicamentos empleados para el tratamiento de trastornos

mentales graves, o si ha padecido **rabdomiólisis no traumática**, un trastorno muscular raro en el que los músculos se destruyen rápidamente.

Advertencias y precauciones

Acuda inmediatamente al médico si tiene temblores, agitación, confusión, fiebre, pulso rápido o mareo o desvanecimiento después de ponerse de pie, o si nota que sus músculos se ponen muy rígidos o tiene espasmos musculares violentos. Pueden ser síntomas de «hiperpirexia por suspensión del medicamento». Para más información consulte la sección 4.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Inbrija si tiene, ha tenido o desarrolla:

- asma, dificultades para respirar como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u otras enfermedades pulmonares o problemas respiratorios prolongados;
- cualquier forma de trastorno mental grave, como psicosis;
- un infarto de miocardio o problemas relacionados con el latido cardíaco. Su médico le monitorizará atentamente durante el inicio del tratamiento;
- una úlcera en el estómago o el intestino;
- un trastorno ocular llamado glaucoma, porque en este caso se debe controlar la presión ocular;
- problemas graves en sus riñones;
- problemas graves en su hígado.

Si no está seguro de presentar alguno de los síntomas mencionados, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Inbrija.

Consulte a su médico o farmacéutico si desarrolla alguno de los síntomas siguientes **mientras esté usando** Inbrija:

- **ataques repentinos de sueño** o en ocasiones se siente con mucho sueño;
- **cambios o un empeoramiento en su estado mental** que pueden ser de carácter grave, como un comportamiento psicótico y suicida;
- **alucinaciones**, además de confusión, dificultades para dormir, y soñar mucho. Alteración de la actividad mental, como ansiedad, depresión, estar agitado, estar paranoico, con ideas delirantes o desorientación, comportamiento agresivo y delirio;
- empeoramiento de cualquiera de los **síntomas respiratorios** o si tiene una **infección respiratoria**;
- **impulsos o ansias** de comportarse de maneras poco habituales o que no es capaz de resistirse al impulso, el deseo o la tentación de llevar a cabo determinadas actividades que podrían resultar dañinas para usted o para otras personas. Estas conductas se denominan trastornos del control de impulsos y pueden incluir adicción al juego, comer o gastar en exceso y un deseo sexual anormalmente elevado o un aumento de los pensamientos o sentimientos sexuales. **Su médico podría tener que revisar sus tratamientos.**
- aparición o intensificación del **movimiento anormal del cuerpo** (disquinesia);
- **sensación de mareo al levantarse** (tensión baja);
- **melanoma** (un tipo de cáncer de piel) o crecimientos o marcas cutáneas sospechosas.

Si va a someterse a una intervención quirúrgica informe a su médico de que está usando Inbrija.

Pruebas

Durante el tratamiento prolongado con sus medicamentos es posible que deba hacerse pruebas del corazón, el hígado, el riñón y hemogramas. Si va a someterse a análisis de sangre o de orina informe a su médico o enfermero de que está tomando Inbrija. Esto se debe a que el medicamento puede influir sobre los resultados de algunas pruebas.

Niños y adolescentes

El uso de Inbrija no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos e Inbrija

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden influir sobre el modo en que actúa Inbrija.

No use Inbrija si en los últimos 14 días ha tomado fármacos llamados inhibidores de la MAO no selectivos para el tratamiento de la depresión. Estos medicamentos incluyen la isocarboxazida y la fenelzina. En caso de que los esté tomando, hable con su médico o farmacéutico antes de iniciar el tratamiento con Inbrija.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- medicamentos para su enfermedad de Parkinson llamados inhibidores de la MAO selectivos, como la rasagilina, selegilina y safinamida, inhibidores de la COMT como la entacapona, tolcapona y opicapona, o anticolinérgicos como orfenadrina y trihexifenidilo;
- medicamentos para enfermedades mentales incluida la esquizofrenia, como benperidol, haloperidol, risperidona clorpromazina, flufenazina decanoato, fenotiazina, butirofenona o trifluoperazina;
- metoclopramida para tratar las náuseas;
- isoniazida, un antibiótico para tratar la tuberculosis;
- medicamentos para la hipertensión, porque puede ser necesario ajustar la dosis;
- medicamentos para la depresión llamados antidepresivos tricíclicos, como clomipramina, desipramina o doxepina;
- amantadina para tratar la gripe o su enfermedad de Parkinson.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con Inbrija durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con Inbrija.

Conducción y uso de máquinas

Inbrija puede provocar **exceso de somnolencia, mareo y ataques repentinos de sueño**. Si experimenta estos síntomas **no** conduzca ni utilice herramientas ni máquinas. Antes de volver a conducir o a usar máquinas debe estar seguro de que ya no tiene ataques repentinos de sueño, mareo ni somnolencia. De lo contrario podría ponerse a sí mismo o a otros en riesgo de sufrir lesiones graves o muerte.

3. Cómo usar Inbrija

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Antes de empezar a tomar Inbrija debe estar tomando regularmente un tratamiento para la enfermedad de Parkinson que combine un llamado inhibidor de la dopa-descarboxilasa con levodopa.

La dosis recomendada de Inbrija son **2 cápsulas** para el tratamiento de un periodo OFF. No use más de 2 cápsulas para cada periodo OFF. Puede usar 2 cápsulas hasta cinco veces al día.

La dosis máxima de Inbrija es 10 cápsulas al día.

Información importante antes de usar Inbrija:

- **Las cápsulas duras Inbrija no se deben tragar.**
- Este medicamento se usa **únicamente por inhalación.**

- Saque las cápsulas del blíster justo antes de utilizarlas.
- Se deben inhalar dos cápsulas del medicamento para recibir la dosis completa.
- El medicamento solo debe usarse con el inhalador Inbrija.
- Cuando abra una caja nueva use siempre el inhalador nuevo.
- Su médico o farmacéutico le enseñarán cómo usar correctamente el medicamento.

Consulte en las «**Instrucciones de uso**» al final de este prospecto cómo usar su medicamento con el inhalador incluido.

Si usa más Inbrija del que debe

Si usa más Inbrija del que debe (o alguien toma Inbrija de manera accidental), **acuda inmediatamente al médico**. Es posible que se sienta confundido o en estado de agitación, y su frecuencia cardíaca puede ser más lenta o más rápida de lo normal.

Si olvidó usar Inbrija

Use Inbrija solo durante un periodo OFF. Si el periodo OFF ha pasado, no use Inbrija hasta que se produzca el siguiente periodo OFF.

Si interrumpe el tratamiento con Inbrija

No deje de usar Inbrija sin verificarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Acuda inmediatamente al médico si tiene un edema alérgico con síntomas como urticaria (ronchas), picor, exantema, hinchazón de su cara, labios, lengua o garganta. Esto puede provocar dificultades para respirar o tragar.

Acuda urgentemente al médico si sus músculos se ponen muy rígidos o tiene espasmos musculares violentos, temblores, agitación, confusión, fiebre, pulso rápido o fuertes fluctuaciones en su tensión arterial. Pueden ser síntomas de un síndrome neuroléptico maligno (SNM, una reacción rara grave a los medicamentos usados para tratar enfermedades del sistema nervioso central) o rabdomiólisis (una enfermedad muscular grave rara).

Acuda urgentemente al médico si tiene hemorragia en el estómago o intestinos, las puede detectar como sangre en sus heces o heces más oscuras.

El uso de este medicamento puede provocar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- tos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- aparición o intensificación de movimientos anormales del cuerpo (disquinesia);
- infecciones de nariz, senos paranasales, garganta o pulmones;
- alteración del color de la mucosidad;
- alteración del color de la mucosidad nasal (es decir, no es transparente);
- irritación o picor de garganta;
- sensación de malestar (náuseas); vómitos;
- tener tendencia a sufrir caídas.

Otros efectos adversos de frecuencia desconocida que puede experimentar son:

- sensación de asfixia asociada al impacto del polvo del medicamento en la parte posterior de la garganta, inmediatamente después del uso;
- cáncer de piel;
- deficiencia de glóbulos rojos, que provoca palidez y sensación de cansancio; tener más tendencia a contraer infecciones por un déficit de leucocitos; falta de plaquetas que puede provocar moratones y tendencia a sangrar;
- pérdida del apetito;
- confusión; alucinaciones; depresión; ansiedad; pesadillas; insomnio; alteración de la actividad mental y de las percepciones, pérdida del contacto con la realidad; sensación de estar agitado; comportamiento suicida; estar desorientado; sentimiento exagerado de felicidad; aumento de la libido; bruxismo; sentimiento paranoide o delirante;
- trastorno del movimiento donde los músculos de la persona se contraen de manera incontrolable; cambios repentinos, en ocasiones impredecibles, en los síntomas por la reaparición de los síntomas de la enfermedad de Parkinson; somnolencia; mareo; empeoramiento de la enfermedad de Parkinson; hormigueo; dolor de cabeza; temblores; convulsión; aparición repentina de sueño; síndrome de las piernas inquietas; ataxia (trastorno que afecta a la coordinación, el equilibrio y el habla); sentido del gusto alterado; trastornos mentales que afectan al aprendizaje, la memoria, la percepción y la resolución de problemas; síndrome de Horner (una enfermedad ocular); demencia;
- visión borrosa; visión doble; agrandamiento de las pupilas; ojos en blanco durante un tiempo prolongado; cierre fuerte e involuntario de los párpados;
- problemas cardíacos, un latido marcadamente rápido, fuerte o irregular;
- tensión baja poco después de levantarse; tensión alta; desvanecimiento; coágulo en una vena; sofocos;
- disnea; dificultad para respirar; dificultad en el habla; hipo;
- dolor estomacal; estreñimiento; diarrea; boca seca; hemorragia estomacal o intestinal; úlcera de estómago; dificultad en la deglución; indigestión; sensación de quemazón en la boca; flatulencia; alteración del color de la saliva; más saliva de lo normal;
- cara, labios, lengua, extremidades y genitales inflamados; exceso de sudoración; exantema; picor intenso de la piel; una enfermedad llamada púrpura de Schoenlein Henoch, cuyos síntomas incluyen erupción cutánea con manchas de color púrpura; reacción alérgica que provoca un exantema de ronchas redondas y rojas en la piel que pican de manera intensa; pérdida de cabello; alteración del color del sudor;
- espasmos musculares; trismo;
- dificultad para vaciar la vejiga; alteración del color de la orina; pérdida del control de la vejiga;
- erección dolorosa y anormalmente duradera;
- hinchazón de la parte inferior de las piernas o las manos; sensación de debilidad y falta de energía; sensación de cansancio; pérdida de energía; dificultad para andar; dolor en el pecho;
- resultados de los análisis de sangre anómalos; pérdida de peso; aumento de peso.

También puede experimentar los siguientes efectos adversos:

- incapacidad de resistirse al impulso de realizar una acción que podría resultar dañina, como por ejemplo:
 - fuerte impulso de jugar en exceso a pesar de las graves consecuencias personales o familiares;
 - alteración o aumento del deseo y la conducta sexual que puedan resultar de especial preocupación para usted o para otras personas, por ejemplo un aumento del impulso sexual;
 - comprar o gastar de forma excesiva e incontrolable;
 - darse atracones de comida (comer grandes cantidades de alimentos en un corto periodo de tiempo) o comer de forma compulsiva (comer más de lo normal y más de lo necesario para saciar el hambre).

Informe a su médico si experimenta alguna de estas conductas; este analizará con usted formas de tratar o reducir los síntomas.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Inbrija

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en los blísteres y la caja después de EXP o CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad y sacarlo justo antes de usar.

No usar las cápsulas si están aplastadas, dañadas o húmedas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Inbrija

- El principio activo es levodopa. Cada cápsula dura contiene 42 mg de levodopa. La dosis que sale por la boquilla del inhalador (dosis administrada) contiene 33 mg de levodopa.
- Los demás componentes del polvo y la cápsula son palmitato de colfoscerilo (DPPC), cloruro sódico, hipromelosa, dióxido de titanio (E 171), carragenina, cloruro de potasio, cera de carnauba, almidón de maíz, goma laca, óxido de hierro negro (E 172), propilenglicol e hidróxido de potasio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Inbrija polvo para inhalación, cápsulas duras, consiste en un polvo blanco para la inhalación metido en cápsulas duras opacas con «A42» impreso en negro sobre la tapa de la cápsula y dos franjas negras impresas sobre el cuerpo de la cápsula.

En esta caja encontrará un inhalador junto con blísteres pelables de 4 cápsulas duras cada uno.

Los tamaños de envase son

- una caja con 60 cápsulas duras (tira de 15 blísteres) y un inhalador
- una caja con 92 cápsulas duras (tira de 23 blísteres) y un inhalador

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE, BG, CZ, DK, EE, IE, EL, FR, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, UK-NI:

Acorda Therapeutics Ireland Limited

Ирландия/Irsko/Irland/Ιρλανδία/Iirimaa/Irlanti/Irlande/Irska/Írország/Írland/Irlanda/Airija/Īrija/L-Irlanda/Ierland/Irlandia/Írsko/Irska

Tél/Tel/Tel./Тел./Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh: +353 (0)1 231 4609

DE:

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel.: +49 30 338427-0

ES:

ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

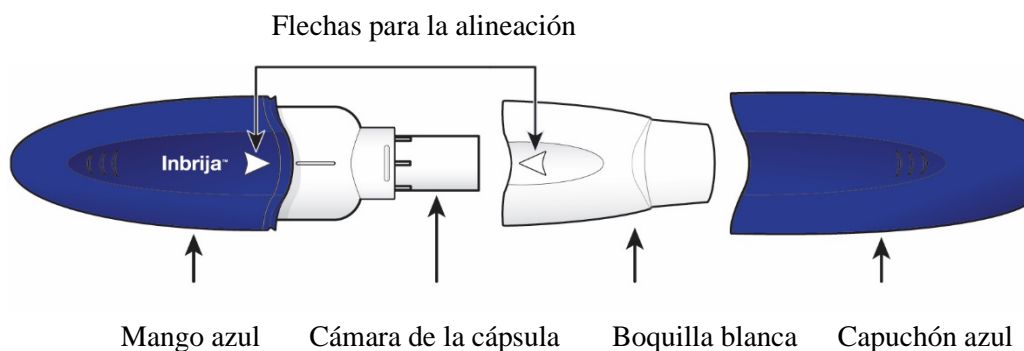
Instrucciones de uso:

Lea estas instrucciones antes de empezar a usar Inbrija.

Resumen

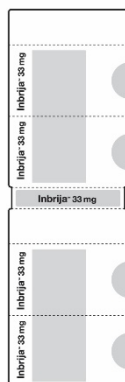
- Asegúrese de tener las manos limpias y secas cuando use el inhalador y las cápsulas.
- Saque las cápsulas del blíster justo antes de utilizarlas.
- Una dosis completa son 2 cápsulas administradas una después de otra.
- Cargue 1 cápsula en el inhalador de Inbrija, cierre los labios firmemente alrededor de la boquilla, después inspire (inhale) y aguante la respiración durante 5 segundos. Escuchará cómo la cápsula «gira». A continuación, saque la cápsula usada del inhalador y cargue la segunda cápsula. Cierre los labios firmemente alrededor de la boquilla e inspire (inhale). Aguante la respiración durante 5 segundos.
- Debe inhalar el contenido de la segunda cápsula en los 10 minutos posteriores a la primera.
- No cargue 2 cápsulas al mismo tiempo.
- Deseche inmediatamente las cápsulas después de usarlas.
- Deseche el inhalador cuando se hayan acabado todas las cápsulas de la caja.

Componentes de su inhalador Inbrija



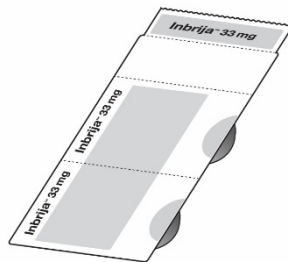
Cápsulas

Cada caja contiene blísteres de 4 cápsulas cada uno.

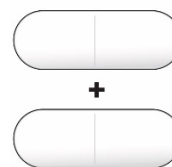


Prepare y use 2 cápsulas en total.

Use cada vez una cápsula.

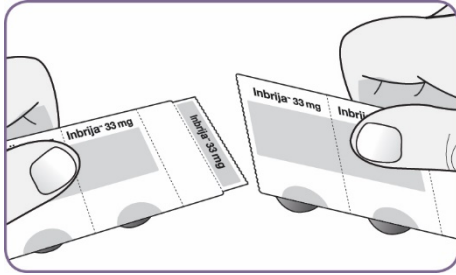


Dosis completa = 2 cápsulas.



Prepare su dosis

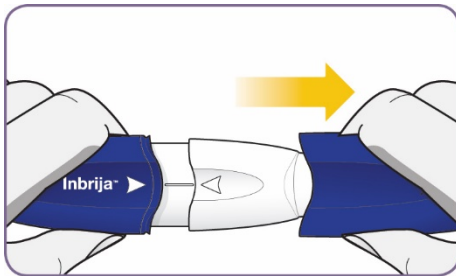
Paso 1: Preparativos



Busque una superficie limpia y seca.
Asegúrese de que tiene las manos limpias y secas.
Coja el inhalador y la tira de las cápsulas.
Abra el envase de 2 cápsulas.

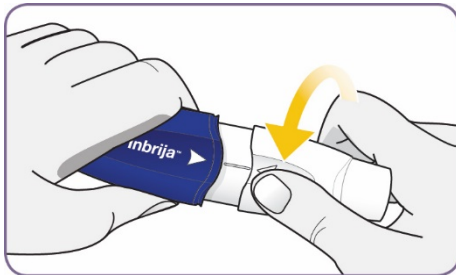
Una dosis completa son 2 cápsulas.

Paso 2: Quitar el capuchón azul del inhalador



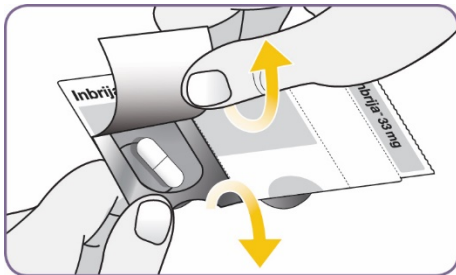
Tire del capuchón para quitarlo.
Deje el capuchón a un lado. Lo necesitará después para guardar el inhalador.

Paso 3: Girar y quitar la boquilla blanca



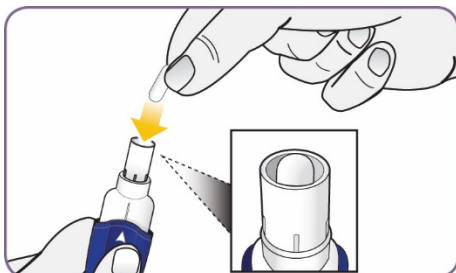
Gire la boquilla y tire de ella para quitarla del mango.
Deje la boquilla y el inhalador sobre una superficie limpia y seca.

Paso 4: Sacar 1 cápsula del envase



Desprenda con cuidado la lámina del envase y saque 1 cápsula.
Saque solo 1 cápsula cada vez y justo antes de usarla.
No use las cápsulas si están aplastadas, dañadas o húmedas. En este caso, deséchela y coja una nueva.

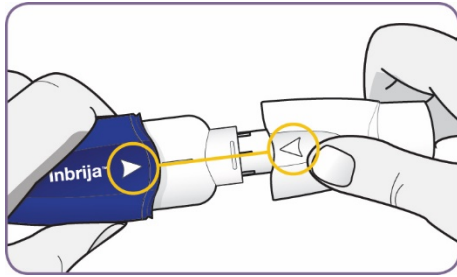
Paso 5: Cargar la cápsula



Mantenga el inhalador en vertical cogiéndolo por el mango.
Deje caer la primera cápsula en el interior del orificio de la cámara de la cápsula.
No cargue 2 cápsulas al mismo tiempo.

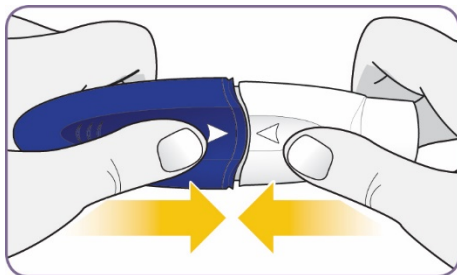
Paso 6: Montar la boquilla blanca

Alinear las flechas en la boquilla y el mango



Alinee las flechas blancas en el mango y la boquilla.

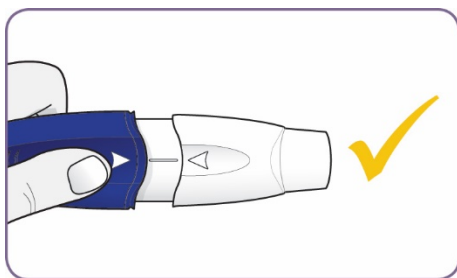
Presionar la boquilla solo una vez



Presione con firmeza la boquilla contra el mango hasta que escuche un clic. Con esta maniobra se perfora la cápsula.

No presione el mango y la boquilla más de una vez.

Soltar la boquilla



Sulte la boquilla. La boquilla regresa a su posición y se queda montada.

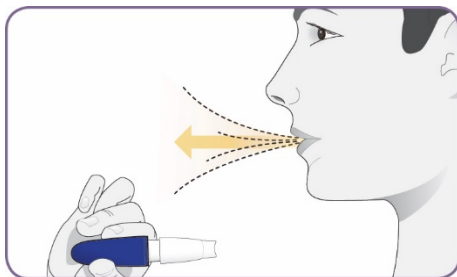
Ahora, el inhalador está listo para usar.

No presione el mango y la boquilla más de una vez. De lo contrario podría dañar la cápsula y no tomar la dosis completa. Si esto sucede, empiece de nuevo por el paso 4 usando una cápsula nueva.

Compruebe que la boquilla esté firmemente sujeta y que no se cae antes de pasar al paso 7.

Tome su dosis

Paso 7: Alejar el inhalador y espirar



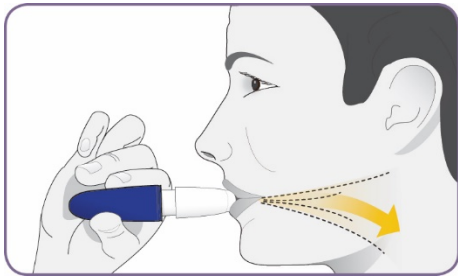
Póngase en posición erguida o sentada con la cabeza y el pecho rectos.

Mantenga el inhalador a la altura de la boca pero alejado de ella.

Espire por completo.

No espire en el interior de la boquilla.

Paso 8: Inspirar profundamente para inhalar el polvo



Mantenga el inhalador a la altura de la boca, y cierre firmemente los labios alrededor de la boquilla.

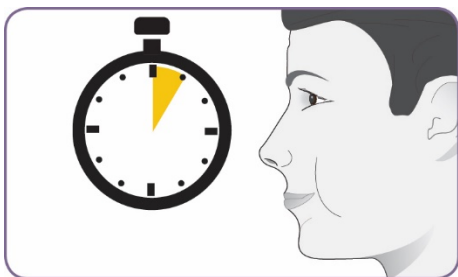
Inspire profunda y ampliamente hasta que sienta los pulmones llenos. Es normal que tarde unos segundos.

Mientras inspira escuchará y notará cómo la cápsula «gira». Este giro indica que el inhalador está funcionando y que usted está recibiendo su medicamento.

Si tose o interrumpe la dosis empiece de nuevo desde el paso 7 usando la misma cápsula.

Importante: si no ha oído o sentido el giro de la cápsula durante la inhalación, es posible que deba inspirar de un modo más profundo y prolongado, o que tenga que limpiar la boquilla. (No enjuague la boquilla ni moje el inhalador). Consulte el paso 13: Limpieza de la boquilla. Empiece de nuevo desde el paso 7 usando la misma cápsula.

Paso 9: Aguantar la respiración durante 5 segundos y espirar

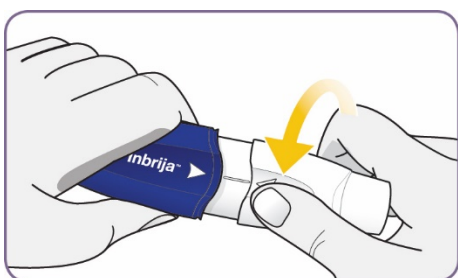


Retire el inhalador de la boca y mantenga a respiración durante 5 segundos.

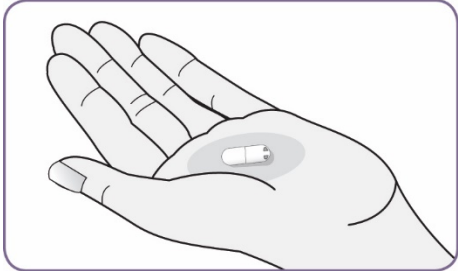
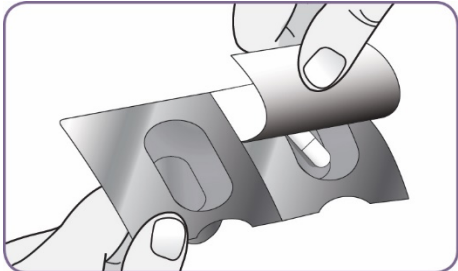

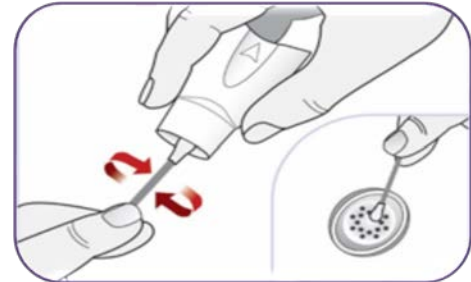
Después, espire.

Paso 10: Sacar la cápsula del envase

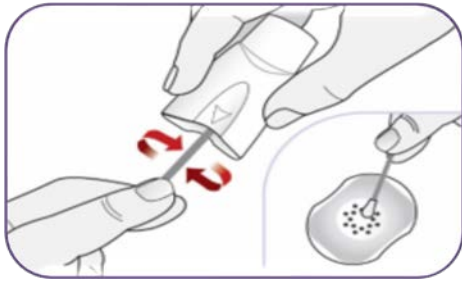
Girar y quitar la boquilla



Gire y quite la boquilla.

<p>Sacar la cápsula usada</p> 	<p>Saque la cápsula usada.</p>
<p>Paso 11: Dosis con la 2ª cápsula</p> 	<p>Repita los pasos de 4 a 10 con una segunda cápsula para acabar la dosis completa.</p> <p>Debe inhalar el contenido de la segunda cápsula en los 10 minutos posteriores a la primera.</p>
<p>Eliminación y almacenamiento</p>	
<p>Paso 12: Eliminación de las cápsulas usadas</p> 	<p>Elimine las cápsulas usadas según las disposiciones locales.</p>
<p>Paso 13: Limpieza de la boquilla</p> <p>Es normal que quede un poco de polvo en o sobre el inhalador. Para evitar su acumulación, elimine el polvo de los orificios de la boquilla cuando sea necesario haciendo movimientos circulares con un bastoncillo de algodón seco nuevo.</p>	
<p>Limpieza de los orificios de la parte superior de la boquilla</p> 	<p>Limpie los orificios de la parte superior de la boquilla.</p>

Limpieza de los orificios de la parte inferior de la boquilla



Limpie los orificios de la parte inferior de la boquilla.

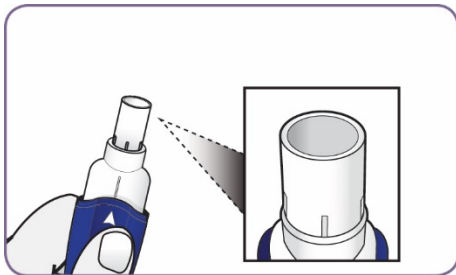
También puede usar un pañuelo de papel seco para frotar el exterior de la boquilla cuando sea necesario.

No limpie ninguna otra parte del inhalador.

No aclare la boquilla ni moje el inhalador.

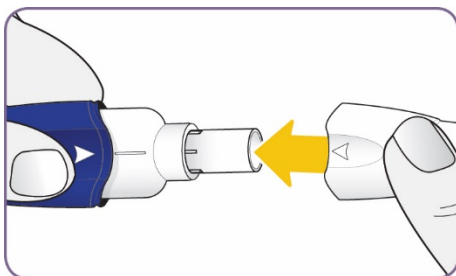
Paso 14: Almacenar el inhalador

Comprobar que no hay ninguna cápsula en el inhalador



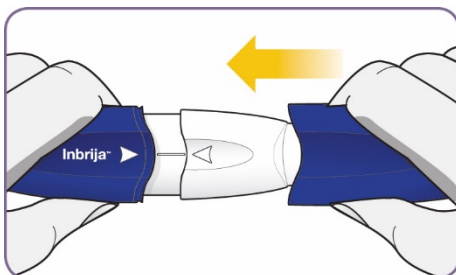
Compruebe que no hay ninguna cápsula en el inhalador antes de guardarlo.

Montar la boquilla



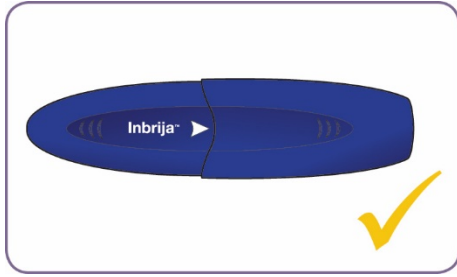
Monte la boquilla en el mango presionándola hasta que escuche un clic.

Colocar el capuchón



Coloque el capuchón sobre la boquilla.

Listo para guardar



Ahora el inhalador está listo para guardar.

Limpieza de inhalador

- Es normal que quede un poco de polvo en o sobre el inhalador.
- Para evitar su acumulación, elimine el polvo de los orificios de la boquilla cuando sea necesario haciendo movimientos circulares con un bastoncillo de algodón seco nuevo.
- También puede frotar la parte interior o exterior de la boquilla del inhalador con un pañuelo de papel seco.
- **No limpie ninguna otra parte del inhalador. No aclare la boquilla ni moje el inhalador.**

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para levodopa, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Debido a la revisión acumulada de los errores en la medicación y a las reclamaciones comerciales por la calidad del producto, el PRAC considera que las estrategias para la mitigación implementadas en EE. UU., como la inclusión de un paso nuevo para la limpieza a fin de proporcionar unas instrucciones más detalladas, además de las ayudas visuales sobre cómo limpiar la boquilla del inhalador y el aumento de la frecuencia de la limpieza, se deben incluir también en la información sobre el producto de la UE.

El PRAC ha determinado que la información de los productos (instrucciones de uso y resumen de las características del producto) que contienen levodopa debe enmendarse correspondientemente.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para levodopa, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) levodopa no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.