

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Inbrija polvo para inhalación en cápsulas 42 mg (levodopa)

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 en cápsulas

Cápsula blanca con impresión negra (A42 con 2 bandas) que contiene polvo blanco, sin partículas extrañas visibles.

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 levodopa/inhibidor de 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 levodopa/inhibidor de 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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)**

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 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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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 lapsicosis 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 levodopa/inhibidor de 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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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 levodopa/inhibidor de 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 levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa.

Hipotensión ortostática

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

Infeción 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.

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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 levodopa/inhibidor de dopa-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 levodopa/inhibidor de dopa-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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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 levodopa/inhibidor de 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

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
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas				Melanoma maligno

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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
(incl. 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)**

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),
	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 de las piernas inquietas, Síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4), Ataxia, Disgeusia, Trastorno cognitivo, Síndrome de Horner, Demencia
Trastornos oculares				Visión borrosa, Diplopía, Midriasis, Crisis oculogiras, 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)**

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,
	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
				Glosodinia, Flatulencia, Alteración del color de la saliva, Hipersecreciónsalival
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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)**

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,
	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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

				Aumento de la creatinina sanguínea, Aumento del ácido úrico sanguíneo, Disminución de la 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 amoderada, 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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)**

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.

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: **Dopa y derivados de la dopa**, 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 levodopa/inhibidor de 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 levodopa/inhibidor de 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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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	Placebon = 112	Inbrija66 mg n = 114
Características de lospacientes Edad Duración EP Dosis inicial de levodopa	63 años 97 meses 841 mg	64 años 96 meses 819 mg
Puntuación UPDRS-III durante el periodo OFF Puntuación predosis Cambio a los 30 min Dif. (IC 95 %) Valor p	n = 95 ^a 32,1 -5,91	n = 94 ^a 29,0 -9,83 -3,92 (-6,84; -1,00) 0,009
Respondedores ON^b % (n) Dif. Valor p	n = 97 ^a 36,1% (35)	n = 97 ^a 57,7% (56) 21,6% 0,003
PGI-C Importante mejora % (n) Mejora % (n) Pequeña mejora % (n) Ninguna mejora % (n) Valor p	n = 97 ^a 7,2% (7) 7,2% (7) 32,0% (31) 53,6% (52)	n = 98 ^a 11,2% (11) 26,5% (26) 33,7% (33) 28,6% (28) < 0,001 ^c
Tiempo OFF diario (h) Media al inicio (DE) Cambio en la media de los mínimos cuadrados Dif. de medias (IC 95 %) Valor p	n = 97 ^a 5,59 (2,25) -0,48	n = 95 ^a 5,35 (2,26) -0,47 -0,01 (-0,55; 0,56) 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 levodopa/inhibidor de 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

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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 $VEMS_1$ 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.

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-descarboxilasa 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).

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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

Dipalmitatofosfatidilcolina (DPPC)
Cloruro sódico

Cubierta de la cápsula

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)**

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 Vida útil

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperaturas inferiores a 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 tiraperforada 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 16 cápsulas duras (tira de 4 blísteres) y un inhalador. Caja con 32 cápsulas duras (tira de 8 blísteres) y un inhalador. 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

Laboratorios Biopas S.A. Avenida Presidente Kennedy N° 7.600, Oficina 903.
Comuna de Vitacura, Ciudad de Santiago, Región Metropolitana. Chile.

Distribuido por Inversiones Perilogistics Ltda. Rodrigo de Araya 1151.
Macul. Santiago de Chile - Chile.

Mayor información en www.ispch.cl.

Ref.: RF2163105/23 Reg. ISP. N° F-28194/24
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INBRIJA POLVO PARA INHALACIÓN EN CÁPSULAS 42 mg
(LEVODOPA)

8. 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

Catalent Massachusetts, LLC Avenida 190 Everett Chelsea, MA 02150