

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inbrija 33 mg polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 42 mg di levodopa.

Ogni dose erogata contiene 33 mg di levodopa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida.

Capsule bianche opache contenenti polvere bianca, con la scritta "A42" stampata in nero sulla testa della capsula e due bande nere stampate sul corpo della capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Inbrija è indicato per il trattamento intermittente delle fluttuazioni motorie episodiche (episodi OFF) in pazienti adulti con malattia di Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) trattati con levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti devono essere in trattamento stabile con levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi (ad es. carbidopa o benserazide) prima di iniziare il trattamento con Inbrija.

I pazienti selezionati per il trattamento con Inbrija devono essere in grado di riconoscere l'inizio della manifestazione dei sintomi "OFF" e di preparare l'inalatore, oppure avere una persona responsabile della loro assistenza in grado di preparare l'inalatore quando necessario.

Inbrija deve essere inalato quando iniziano a ripresentarsi i sintomi, motori o non motori, di un periodo OFF.

La dose raccomandata di Inbrija è di 2 capsule rigide da 33 mg di levodopa ciascuna, fino a 5 volte al giorno. La dose massima giornaliera di Inbrija non deve superare le 10 capsule (330 mg). È sconsigliato assumere più di 2 capsule per ogni periodo OFF. Dosi superiori a quelle raccomandate possono incrementare le reazioni avverse associate alla levodopa.

Una brusca riduzione della dose o sospensione di qualsiasi medicinale a base di levodopa deve essere osservata con attenzione, in particolare nei pazienti che assumono anche neurolettici. Vedere paragrafo 4.4 per l'iperpiressia e la confusione da sospensione.

Anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non è necessario alcun adattamento della dose di Inbrija. Sono disponibili soltanto dati limitati in pazienti molto anziani (≥ 75 anni).

Compromissione renale

Inbrija non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Si raccomanda di somministrare il medicinale con cautela a pazienti con malattia renale severa.

Compromissione epatica

Inbrija non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Si raccomanda di somministrare il medicinale con cautela a pazienti con severa compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Inbrija nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso inalatorio. **Le capsule rigide di Inbrija non devono essere ingerite.**

Quando tutte le capsule sono state utilizzate, l'inalatore Inbrija deve essere eliminato.

Le capsule devono essere prelevate dal blister immediatamente prima dell'uso.

Il medico o un altro operatore sanitario deve istruire il paziente riguardo alla somministrazione corretta del prodotto. Una sintesi del modo d'impiego di Inbrija è riportata di seguito.

- Una dose completa consiste in 2 capsule assunte una dopo l'altra.
- Il paziente deve caricare 1 capsula nell'inalatore Inbrija, inspirare e trattenere il respiro per 5 secondi. Il paziente deve sentire il rumore della "rotazione vorticoso" della capsula.
- La capsula usata deve essere rimossa dall'inalatore Inbrija e la seconda capsula deve essere caricata nell'inalatore. Il tempo massimo compreso tra l'inalazione della polvere della prima e della seconda capsula non deve superare i 10 minuti.
- È importante avvisare il paziente che, se non sente o avverte la "rotazione vorticoso" della capsula durante l'inalazione, può essere necessario fare un respiro più profondo e più lungo, inspirando un'altra volta usando la stessa capsula, o può essere necessario pulire il boccaglio.

Le istruzioni per l'uso dettagliate per i pazienti sono incluse nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Glaucoma ad angolo stretto.
- Feocromocitoma.
- Co-somministrazione di inibitori non selettivi delle monoamminossidasi (MAO). Tali inibitori devono essere sospesi almeno due settimane prima dell'inizio della terapia con Inbrija a causa della terapia di base consolidata con levodopa (vedere paragrafo 4.5).
- Storia clinica di sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o rabdomiolisi non traumatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Broncospasmo in pazienti con pneumopatia

A causa del rischio di broncospasmo, l'uso di levodopa polvere per inalazione non è raccomandato in pazienti con asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o altra pneumopatia cronica di base. Esistono dati limitati sull'effetto cronico di Inbrija in pazienti con compromissione respiratoria.

Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) e disturbi mentali

Sonnolenza ed episodi di addormentamento improvviso

Levodopa è stata associata a sonnolenza e ad episodi di addormentamento improvviso (vedere paragrafo 4.7). Molto raramente sono stati descritti casi di addormentamento improvviso durante le

attività quotidiane, talvolta senza consapevolezza del soggetto o in assenza di segni premonitori. I pazienti devono esserne informati e avvisati di essere prudenti in caso di guida di veicoli o uso di macchinari durante il trattamento (vedere paragrafo 4.7). I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di addormentamento improvviso devono astenersi dalla guida di veicoli e dall'utilizzo di macchinari. Inoltre, può essere presa in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

Iperpiressia e confusione da sospensione

Conseguentemente ad una rapida riduzione della dose, alla sospensione o a modifiche della terapia dopaminergica di base, è stato segnalato un complesso di sintomi simile alla sindrome neurolettica maligna (caratterizzato da temperatura elevata, rigidità muscolare, alterazione della coscienza e instabilità autonoma), in assenza di un'altra eziologia ovvia. Pertanto, una brusca riduzione della dose o sospensione di qualsiasi medicinale a base di levodopa deve essere osservata con attenzione, in particolare nei pazienti che assumono anche neurolettici.

Disturbi mentali

I pazienti possono manifestare la nuova comparsa o un peggioramento delle alterazioni dello stato mentale e comportamentali, che possono essere severe e comprendere comportamento simil-psicotico e suicidario durante il trattamento con levodopa o dopo l'inizio o l'aumento della dose di levodopa. Tali pensieri e comportamenti anomali possono consistere in una o più manifestazioni comprendenti ansia, depressione, idee paranoide, idee deliranti, allucinazioni, confusione, comportamento simil-psicotico, disorientamento, comportamento aggressivo, agitazione e delirium.

I pazienti con disturbo psicotico maggiore o disturbi psicotici nella storia clinica devono essere trattati con prudenza con levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi a causa del rischio di esacerbazione della psicosi. Inoltre, determinati medicinali usati per il trattamento della psicosi possono esacerbare i sintomi della malattia di Parkinson e ridurre l'efficacia della levodopa. L'uso concomitante di antipsicotici deve essere attentamente monitorato in relazione al peggioramento dei sintomi parkinsoniani motori, in particolare quando si utilizzano antagonisti del recettore D2 (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e i responsabili della loro assistenza devono essere informati che i pazienti trattati con levodopa possono manifestare sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi, compresi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, esborsi di danaro o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e compulsiva. Se si sviluppano sintomi di questo tipo, si raccomanda di rivalutare il trattamento.

Discinesia

Inbrija può causare discinesia. Può essere preso in considerazione un adattamento della terapia con levodopa o di altri medicinali usati per il trattamento della malattia di Parkinson.

Eventi ischemici cardiovascolari

Inbrija deve essere somministrato con cautela in pazienti con severe patologie cardiovascolari. Prestare attenzione qualora Inbrija venga somministrato a pazienti con storia clinica di infarto miocardico che presentano residue aritmie atriali, nodali o ventricolari. In questi pazienti, la funzione cardiaca deve essere monitorata con particolare attenzione durante l'inizio del trattamento con Inbrija.

Ulcera peptica

Levodopa deve essere somministrata con cautela a pazienti con storia clinica di ulcera peptica (a causa di possibili emorragie del tratto gastrointestinale superiore).

Glaucoma

Levodopa può aumentare la pressione intraoculare nei pazienti con glaucoma. I pazienti con glaucoma cronico possono essere trattati con cautela con levodopa, a condizione che la pressione intraoculare sia ben controllata e il paziente sia monitorato attentamente in merito alle variazioni della pressione intraoculare durante la terapia.

Melanoma

Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che i pazienti con malattia di Parkinson presentano un rischio di melanoma aumentato (da 2 a circa 6 volte) rispetto alla popolazione generale. Non è chiaro se tale aumento del rischio sia dovuto alla malattia di Parkinson stessa o ad altri fattori, quali i medicinali usati per il trattamento della malattia stessa.

Nei pazienti che ricevono Inbrija si raccomandano esami periodici della cute per il monitoraggio relativo al melanoma.

Monitoraggio di laboratorio

Le anomalie delle analisi di laboratorio possono comprendere aumenti dei parametri di funzionalità epatica, quali fosfatasi alcalina, aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), lattico deidrogenasi (LDH) e bilirubina. Inoltre, sono state segnalate anomalie dell'azoto ureico nel sangue (*blood urea nitrogen*, BUN) e positività al test di Coombs.

Interferenza con le analisi

Levodopa può portare a reazioni falsamente positive per i corpi chetonici nelle urine quando si usano strisce reattive per la determinazione della chetonuria. Tale reazione non viene alterata dalla bollitura del campione di urine. Nella determinazione della glicosuria con il metodo della glucosio ossidasi si possono ottenere risultati falsamente negativi.

Molto raramente sono stati segnalati casi di diagnosi errata di feocromocitoma in pazienti in terapia con levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi. Prestare attenzione nell'interpretazione dei livelli plasmatici e urinari delle catecolamine e dei loro metaboliti nei pazienti in terapia con levodopa o levodopa/inibitori della levodopa dopa-decarbossilasi.

Ipotensione ortostatica

Levodopa può causare ipotensione ortostatica. Inbrija deve essere usato con cautela in caso di uso concomitante di medicinali che possono causare ipotensione ortostatica, ad es. medicinali antipertensivi.

Infezioni respiratorie concomitanti

Sono disponibili soltanto dati limitati sull'uso di Inbrija durante un'infezione respiratoria. In base a determinazioni individuali della severità dell'infezione respiratoria concomitante, la terapia con Inbrija può essere continuata o interrotta fino alla risoluzione dei sintomi respiratori (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (MAO)

L'uso di MAO-inibitori non selettivi con levodopa è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Eventuali MAO-inibitori non selettivi devono essere interrotti almeno 14 giorni prima dell'inizio della terapia con levodopa.

Inibitori selettivi delle monoaminossidasi (MAO)

L'uso di inibitori selettivi MAO-B (ad es. rasagilina, selegilina e safinamide) con levodopa può essere associato a ipotensione ortostatica. I pazienti che assumono questi medicinali devono essere monitorati strettamente.

Antagonisti del recettore dopaminergico D2 e isoniazide

Gli antagonisti del recettore dopaminergico D2 (ad es. fenotiazine, butirrofenoni, risperidone, metoclopramide) e isoniazide possono ridurre l'efficacia di levodopa. I pazienti che assumono questi medicinali devono essere monitorati in merito al peggioramento dei sintomi del Parkinson (vedere paragrafo 4.4).

Antipertensivi

In seguito all'aggiunta di combinazioni di levodopa con un inibitore della dopa-decarbossilasi al trattamento di pazienti che ricevevano già determinati antipertensivi, sono stati riscontrati casi di ipotensione posturale sintomatica. Durante l'uso concomitante di Inbrija può essere necessario adattare la dose dei medicinali antipertensivi.

Anticolinergici

I medicinali anticolinergici possono agire in sinergismo con levodopa per migliorare il tremore. Tuttavia, l'uso concomitante può far peggiorare i disturbi motori involontari. I medicinali anticolinergici possono alterare l'effetto dei medicinali orali a base di levodopa a causa dell'assorbimento ritardato. Può essere necessario adattare la dose di levodopa.

Inibitori COMT

L'aggiunta di entacapone a levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi ha aumentato del 30% la biodisponibilità di levodopa. In caso di uso concomitante di inibitori COMT, può essere necessario adattare la dose di levodopa.

Antidepressivi triciclici

Vi sono state rare segnalazioni di reazioni avverse, comprendenti ipertensione e discinesia, dovute all'uso concomitante di antidepressivi triciclici e levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi.

Amantadina

La somministrazione concomitante di levodopa e amantadina può far aumentare confusione, allucinazioni, incubi, disturbi gastrointestinali o altri effetti indesiderati di tipo atropinico. In pazienti che ricevevano amantadina e levodopa sono state osservate reazioni psicotiche.

Medicinali polmonari locali o sistemici

Le interazioni di Inbrija con medicinali polmonari locali o sistemici non sono state studiate, perché Inbrija non è raccomandato nei pazienti con asma, malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) o altre malattie polmonari croniche (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di levodopa in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Inbrija non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Levodopa è escreta nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di levodopa su neonati/lattanti. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Inbrija.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di levodopa sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Levodopa può compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Determinati effetti indesiderati segnalati con altre forme di medicinali a base di levodopa, come sonnolenza e capogiro, possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in alcuni pazienti.

I pazienti trattati con medicinali a base di levodopa che presentano sonnolenza e/o episodi di addormentamento improvviso devono essere informati del fatto che non devono guidare o dedicarsi ad attività (ad es. l'uso di macchinari) in cui l'alterata capacità di attenzione può esporre loro stessi o altre persone al rischio di gravi incidenti o morte, fino a che tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti segnalate negli studi clinici con Inbrija sono state tosse (15,6%), caduta (8,7%), infezione delle vie respiratorie superiori (5,8%), discinesia (5,7%) e alterazione del colore dell'espettorato (2,8%). Reazioni avverse gravi di edema allergico sono state segnalate con medicinali a base di levodopa, ma non negli studi clinici con Inbrija. Con i medicinali a base di levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi può manifestarsi un complesso di sintomi simile alla sindrome neurolettica maligna e alla rabdomiolisi, sebbene negli studi clinici con Inbrija non sia stato riscontrato nessun caso. L'emorragia gastrointestinale è stata segnalata con medicinali a base di levodopa ed è stata osservata una volta negli studi clinici con Inbrija.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate nella seguente tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse con Inbrija			Reazioni avverse segnalate con levodopa orale
	Molto comune	Comune	Non nota	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Melanoma maligno
Patologie del sistema emolinfopoietico				Anemia, agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario				Edema allergico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici				Stato confusionale, allucinazione, depressione, ansia, sogni anormali, insonnia disturbo psicotico, disturbo del controllo degli impulsi (vedere paragrafo 4.4), agitazione, tentato suicidio (vedere paragrafo 4.4), disorientamento, sindrome da alterata regolazione della dopamina, umore euforico, libido aumentata, bruxismo, paranoia, delirio
Patologie del sistema nervoso		Discinesia		Distonia, fenomeni on e off, sonnolenza, capogiro, peggioramento della malattia di Parkinson, parestesia, cefalea, tremore, crisi epilettica,

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse con Inbrija			Reazioni avverse segnalate con levodopa orale
	Molto comune	Comune	Non nota	Non nota
				insorgenza improvvisa di sonno (vedere paragrafo 4.4), sindrome delle gambe senza riposo, sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4), atassia, disgeusia, disturbo cognitivo, sindrome di Horner, demenza
Patologie dell'occhio				visione offuscata, diplopia, midriasi, crisi oculogira, blefarospasmo
Patologie cardiache				Disturbi del ritmo cardiaco ^a (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni
Patologie vascolari				Ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), ipertensione, sincope, tromboflebite, vampata di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Infezione delle vie respiratorie superiori, alterazione di colore dell'espettorato, alterazione di colore delle secrezioni nasali, irritazione della gola	Sensazione di soffocamento	Dispnea, respirazione anormale, disfonia, singhiozzo
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		Dolore addominale, stipsi, diarrea, bocca secca, emorragia gastrointestinale,

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse con Inbrija			Reazioni avverse segnalate con levodopa orale
	Molto comune	Comune	Non nota	Non nota
				ulcera peptica (vedere paragrafo 4.4), disfagia, dispepsia, glossodinia, flatulenza, alterazione del colore della saliva, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Angioedema, iperidrosi, eruzione cutanea, prurito, porpora di Henoch-Schonlein, orticaria, alopecia, alterazione del colore del sudore
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Spasmi muscolari, trisma
Patologie renali e urinarie				Ritenzione urinaria, cromaturia, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Edema periferico, astenia, stanchezza, malessere, alterazione dell'andatura, dolore toracico
Esami diagnostici				Aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, lattico deidrogenasi ematica aumentata ,

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse con Inbrija			Reazioni avverse segnalate con levodopa orale
	Molto comune	Comune	Non nota	Non nota
				bilirubina ematica aumentata, glucosio ematico aumentato, creatinina ematica aumentata, acido urico ematico aumentato, emoglobina diminuita, ematocrito diminuito, sangue nell'urina presente, urea ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, test di Coombs positivo, globuli bianchi nelle urine positivi, ricerca di batteri positiva, peso diminuito, peso aumentato
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Caduta		

^a Disturbi del ritmo cardiaco è qui un termine combinato comprendente fibrillazione atriale, flutter atriale, blocco atrioventricolare, blocco di branca, sindrome del nodo del seno, bradicardia e tachicardia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Insorgenza improvvisa di sonno

Levodopa è associata a sonnolenza e molto raramente è stata associata ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di addormentamento improvviso.

Disturbi del controllo degli impulsi

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa si possono verificare gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, esborsi di danaro o acquisti compulsivi, alimentazione eccessiva o compulsiva (vedere paragrafo 4.4).

Tosse

Nella maggior parte dei casi, la tosse segnalata negli studi clinici con Inbrija è risultata di intensità da lieve a moderata e in genere è stata osservata nei primi 30 giorni di trattamento. A causa della tosse, il 2% dei soggetti si è ritirato dagli studi clinici con Inbrija.

Sensazione di soffocamento

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di sensazione di soffocamento dovuta al contatto del farmaco in polvere con la parte posteriore della gola, immediatamente dopo la somministrazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In seguito a una sovrastimolazione dopaminergica si prevede la comparsa dei sintomi acuti di sovradosaggio di levodopa. Qualora si utilizzi più di una dose di Inbrija (2 capsule) per il trattamento di uno stesso periodo OFF possono risultarne disturbi a carico del SNC, con aumento della probabilità di disturbi cardiovascolari (ad es. ipotensione, tachicardia) e problemi psichiatrici più severi a dosi più elevate.

I pazienti devono essere monitorati e devono essere adottate misure di supporto. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio elettrocardiografico in merito alla comparsa di aritmie; se necessario, effettuare un'adeguata terapia antiaritmica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-parkinson, agenti dopaminergici, codice ATC: N04BA01

Meccanismo d'azione

Levodopa è un precursore della dopamina e viene somministrata come terapia sostitutiva dopaminergica nella malattia di Parkinson.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Inbrija nel trattamento degli episodi OFF in pazienti con malattia di Parkinson in aggiunta al trattamento dopaminergico di base è stata valutata in uno studio di 12 settimane, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco. I soggetti dovevano essere in grado di riconoscere i periodi OFF e di maneggiare il dispositivo.

Un totale di 114 pazienti è stato randomizzato e trattato con Inbrija 66 mg (due capsule da 33 mg) e 112 pazienti hanno ricevuto un placebo. Nel corso di un periodo OFF, i soggetti potevano usare levodopa inalatoria al bisogno fino a cinque volte al giorno. Apomorfina non era consentita come medicinale di base. Al basale, i pazienti presentavano un tempo giornaliero in OFF di almeno 2 ore e il trattamento con levodopa/inibitori della dopa-decarbossilasi non superava 1.600 mg di levodopa al giorno.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione media dal basale nel punteggio della *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), parte III, 30 minuti dopo la dose alla settimana 12. La scala UPDRS parte III consente di determinare la severità dei principali sintomi motori (ad es. tremore, rigidità, bradicinesia, instabilità posturale) nei pazienti con malattia di Parkinson. Tale endpoint è stato valutato in un contesto clinico, cioè i pazienti dovevano assumere l'abituale dose orale mattutina di levodopa/inibitore della dopa-decarbossilasi e quindi recarsi in ospedale 2-5 ore dopo la dose. In presenza di un periodo OFF, i soggetti hanno ricevuto placebo o levodopa inalatoria.

L'UPDRS-III è stato valutato prima e 30 minuti dopo la somministrazione della dose. I principali endpoint secondari sono stati la riduzione del tempo medio giornaliero in OFF e il miglioramento sulla scala *Patient Global Impression of Change* (PGI-C), un esito riferito dai pazienti relativo al miglioramento globale e al grado di soddisfazione con il trattamento con Inbrija, nonché i responder ON. I risultati sono riportati nella tabella 2.

Tabella 2: Caratteristiche al basale e risultati degli endpoint di efficacia

Parametri	Placebo n = 112	Inbrija 66 mg n = 114
Caratteristiche dei soggetti		
Età	63 anni	64 anni
Durata PD	97 mesi	96 mesi
Dose di levodopa al basale	841 mg	819 mg
Punteggio UPDRS-III durante il periodo OFF	n = 95 ^a	n = 94 ^a
Punteggio pre-dose	32,1	29,0
Variazione a 30 min	-5,91	-9,83
Diff. (IC 95%)	-	-3,92 (-6,84; -1,00)
Valore p	-	0,009
Responder ON^b	n = 97 ^a	n = 97 ^a
% (n)	36,1% (35)	57,7% (56)
Diff.	-	21,6%
Valore p	-	0,003
PGI-C	n = 97 ^a	n = 98 ^a
Notevole miglioramento % (n)	7,2% (7)	11,2% (11)
Miglioramento % (n)	7,2% (7)	26,5% (26)
Scarso miglioramento % (n)	32,0% (31)	33,7% (33)
Nessun miglioramento % (n)	53,6% (52)	28,6% (28)
Valore p	-	< 0,001 ^c
Tempo giornaliero in OFF (h)	n = 97 ^a	n = 95 ^a
Media al basale (DS)	5,59 (2,25)	5,35 (2,26)
Variazione media LS	-0,48	-0,47
Diff. media (IC 95%)	-	-0,01 (-0,55; 0,56)
Valore p	-	0,975
Dosi giornaliere (mediana)	2 dosi	2 dosi

^a Casi osservati.

^b Sono stati definiti responder i soggetti passati da OFF a ON entro 60 minuti post dose e rimasti ON a 60 minuti post dose.

^c Il *p value* per PGI-C è nominale.

Sicurezza polmonare

In una sottopopolazione dello studio di 12 settimane sono state effettuate misurazioni seriali di spirometria a 15, 30 e 60 minuti dopo la prima dose di Inbrija 66 mg o placebo. Non sono state osservate differenze di rilievo tra placebo e Inbrija in termini di volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) dopo la prima dose.

L'effetto di Inbrija sulla funzione polmonare è stato valutato anche in pazienti con malattia di Parkinson trattati con levodopa/inibitore della dopa-decarbossilasi orale in uno studio in aperto di 12 mesi, randomizzato, controllato. Un totale di 271 pazienti è stato trattato con Inbrija 66 mg (due capsule da 33 mg), e 127 pazienti in un gruppo di controllo osservazionale sono stati osservati durante il regime terapeutico orale regolare per il trattamento della malattia di Parkinson. La funzione polmonare è stata valutata ogni 3 mesi mediante spirometria e capacità di diffusione del monossido di

carbonio (DL_{CO}) in entrambi i gruppi. Dopo 12 mesi, la riduzione media di FEV₁ dal basale è stata la stessa in entrambi i gruppi (-0,1 L). La variazione di DL_{CO} dal basale è stata confrontata tra il gruppo di trattamento con Inbrija e la coorte osservazionale; al termine di 12 mesi non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in termini di variazione dal basale di DL_{CO} tra il gruppo Inbrija e la coorte osservazionale.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Inbrija in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia di Parkinson idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di Inbrija 66 mg (2 capsule da 33 mg) e carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg compresse a rilascio immediato è stata valutata in 24 volontari sani a digiuno che ricevevano un totale di 50 mg di carbidopa ogni 8 ore.

Il tempo mediano alla massima concentrazione plasmatica di levodopa è stato di 30 minuti dopo una dose di Inbrija di 66 mg (2 capsule da 33 mg) rispetto a 45 minuti dopo una dose di carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg compresse a rilascio immediato. La biodisponibilità relativa normalizzata per la dose di una singola dose erogata di 66 mg di Inbrija è stata dell'88,0% (IC 90%: 80,3; 96,4) in confronto a una singola dose orale di carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg.

La massima concentrazione plasmatica media a 10 minuti (C_{10min}) e alla concentrazione di picco (C_{max}) di levodopa dopo somministrazione di Inbrija 66 mg (2 capsule da 33 mg) è stata, rispettivamente, di 418 ng/mL e 696 ng/mL, con esposizione nelle 4 ore (AUC_{0-4 h}) di 1.280 ng•h/mL.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione (V_z/F) è stato di 168 L per Inbrija 66 mg (2 capsule da 33 mg).

Biotrasformazione

Levodopa è ampiamente metabolizzata in vari metaboliti. Le due vie metaboliche principali sono la decarbossilazione tramite decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici e la O-metilazione tramite catecol-O-metiltransferasi (COMT).

La farmacocinetica dei metaboliti principali della levodopa, 3-O-metildopa (3-OMD), acido 3,4-diidrossi fenilacetico (DOPAC) e acido omovanillico (HVA), è stata studiata dopo somministrazione di una singola dose inalatoria di Inbrija e di una singola compressa a rilascio immediato di carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg per via orale. Il profilo dei metaboliti dopo inalazione di Inbrija non è stato sostanzialmente differente da quello osservato dopo somministrazione orale di carbidopa/levodopa. Le concentrazioni di picco dei metaboliti e l'esposizione totale raggiunte dopo somministrazione di Inbrija non superavano quelle osservate dopo una dose orale di carbidopa/levodopa.

L'impatto della quantità di dopa-decarbossilasi circolante al termine di un intervallo di somministrazione di carbidopa/levodopa orale sull'efficacia di Inbrija non è stato studiato.

Eliminazione

In presenza di carbidopa, l'emivita (t_{1/2}) di eliminazione terminale apparente della levodopa dopo una singola somministrazione di Inbrija 66 mg (2 capsule da 33 mg) è stata di 2,3 ore e paragonabile a

quella osservata dopo una dose orale di carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg compresse a rilascio immediato, pari a 1,9 ore.

Linearità/Non linearità

Inbrija presenta una farmacocinetica proporzionale alle dosi di levodopa nell'intervallo compreso tra 13 mg e 122 mg.

Compromissione renale

Inbrija non è stato studiato specificamente in pazienti con compromissione renale. Si raccomanda di somministrare il medicinale con cautela a pazienti con malattia renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Inbrija non è stato studiato specificamente in pazienti con compromissione epatica. Si raccomanda di somministrare il medicinale con cautela a pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

È stato condotto uno studio clinico con Inbrija 66 mg (2 capsule da 33 mg) in 24 soggetti sani (13 uomini e 11 donne). Dopo somministrazione di Inbrija, la C_{max} e l' $AUC_{0-24 h}$ erano più alte nelle donne rispetto agli uomini, rispettivamente, del 42,2% e del 48,8%. Dopo la correzione dei parametri per il peso corporeo, la differenza tra i sessi dopo ogni trattamento non era più significativa: la C_{max} e l' $AUC_{0-24 h}$ aggiustate per il peso corporeo dopo una dose di Inbrija sono state più alte nelle donne rispetto agli uomini, rispettivamente, del 9,7% e 15,1%. La maggior parte delle differenze legate al sesso è dovuta alle differenze del peso corporeo. Non è necessario alcun adattamento della dose in base al sesso.

Abitudine al fumo

È stato condotto uno studio clinico con Inbrija 66 mg (2 capsule da 33 mg) somministrato a 56 soggetti sani (31 non fumatori e 25 fumatori). Dopo somministrazione di Inbrija, la C_{max} e l' $AUC_{0-24 h}$ sono state più alte dell'11-12% nei fumatori rispetto ai non fumatori. Non è necessario alcun adattamento della dose in base all'abitudine al fumo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Tossicità della riproduzione

Levodopa ha indotto malformazioni viscerali e scheletriche nel coniglio.

Non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili o femminili in studi di tossicità a dosi ripetute condotti nel topo, nel ratto o nella scimmia con sola levodopa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Colfosceril palmitato (DPPC)
Sodio cloruro

Guscio della capsula

Ipromellosa
Biossido di titanio (E 171)
Carragenina
Potassio cloruro
Cera carnauba
Amido di mais

Inchiostro

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E 172)
Glicole propilenico
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità e prelevarlo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule rigide sono confezionate in blister con pellicola a strappo in alluminio / PVC / alluminio. Ogni blister perforato per dose unitaria contiene 4 capsule rigide.

L'inalatore Inbrija è in polibutilene tereftalato (PBT), policarbonato (PC) e polipropilene (PP). I rebbi perforanti e le molle sono in acciaio inossidabile.

Scatola contenente 16 capsule rigide (4 blister strip) e un inalatore.
Scatola contenente 32 capsule rigide (8 blister strip) e un inalatore.
Scatola contenente 60 capsule rigide (15 blister strip) e un inalatore.
Scatola contenente 92 capsule rigide (23 blister strip) e un inalatore.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Tel: +353 (0)1 231 4609

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1390/001

EU/1/19/1390/002

EU/1/19/1390/003

EU/1/19/1390/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Netherlands

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inbrija 33 mg polvere per inalazione, capsule rigide
levodopa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 42 mg di levodopa.
Ogni dose erogata contiene 33 mg di levodopa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene colfosceril palmitato (DPPC), sodio cloruro, ipromellosa, biossido di titanio (E 171), carragenina, potassio cloruro, cera carnauba, amido di mais, gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), glicole propilenico, potassio idrossido.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsule rigide

16 capsule rigide + 1 inalatore
32 capsule rigide + 1 inalatore
60 capsule rigide + 1 inalatore
92 capsule rigide + 1 inalatore

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso inalatorio. Non ingerire le capsule Inbrija.
Usare soltanto con l'inalatore fornito nella confezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità e prelevarlo immediatamente prima dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1390/001 60 capsule rigide
EU/1/19/1390/002 92 capsule rigide
EU/1/19/1390/003 16 capsule rigide
EU/1/19/1390/004 32 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Inbrija

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inbrija 33 mg polvere per inalazione, capsule rigide
levodopa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Acorda Therapeutics Ireland Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Non ingerire le capsule. Solo per inalazione.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Inbrija 33 mg polvere per inalazione, capsule rigide levodopa

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Inbrija e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Inbrija
3. Come usare Inbrija
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Inbrija
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Inbrija e a cosa serve

Il principio attivo di Inbrija è la levodopa. Inbrija è un medicinale usato per inalazione per trattare il peggioramento dei sintomi durante i periodi "off" della malattia di Parkinson.

La malattia di Parkinson compromette i movimenti e viene trattata con un medicinale che lei prende regolarmente. Durante i periodi off, il medicinale abituale non controlla abbastanza bene la malattia e probabilmente è più difficile effettuare movimenti.

Deve continuare a prendere il medicinale principale per la malattia di Parkinson e usare Inbrija per controllare il peggioramento dei sintomi (come l'incapacità a muoversi) durante i periodi off.

2. Cosa deve sapere prima di usare Inbrija

Non usi Inbrija

- se è **allergico alla levodopa** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se manifesta vista offuscata, occhi rossi, forti dolori agli occhi e alla testa, vede aloni intorno alle luci, ha le pupille degli occhi più grandi del normale e nausea. Se ha uno qualsiasi di questi sintomi, può avere una malattia agli occhi denominata **glaucoma ad angolo stretto**, che si manifesta improvvisamente: **non** prenda Inbrija e **si rivolga urgentemente al medico**.
- se ha un **raro tumore della ghiandola surrenale**, denominato feocromocitoma.
- se prende determinati **medicinali antidepressivi denominati MAO-inibitori non selettivi** (ad es. isocarbossazide e fenelzina). Deve smettere di prendere questi medicinali almeno 14 giorni prima di iniziare il trattamento con Inbrija. Vedere anche il sottoparagrafo "Altri medicinali e Inbrija".
- se in passato ha sofferto di **sindrome neurolettica maligna**, una reazione potenzialmente fatale a determinati medicinali usati per trattare severi disturbi mentali o se ha sofferto di **rabdomiolisi non traumatica**, una rara malattia muscolare nella quale i muscoli danneggiati vengono rapidamente degradati.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga urgentemente al medico se ha tremori, agitazione, confusione, febbre, polso celere o capogiro e svenimento al momento di alzarsi in piedi o se nota che i muscoli diventano estremamente rigidi o si contraggono violentemente. Questi possono essere sintomi di un "iperpiressia da sospensione". Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 4.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Inbrija se ha, ha avuto in passato o sviluppa:

- asma, difficoltà a respirare, come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o altre malattie polmonari croniche o problemi di respirazione;
- qualsiasi forma di grave disturbo mentale, come una psicosi;
- un infarto cardiaco o problemi del battito cardiaco. Durante l'inizio del trattamento, il medico la terrà sotto stretto controllo;
- un'ulcera nello stomaco o nell'intestino;
- una malattia degli occhi denominata glaucoma, perché può essere necessario monitorare la pressione all'interno degli occhi;
- gravi problemi ai reni;
- gravi problemi al fegato.

Se non è sicuro che una qualsiasi delle condizioni descritte sopra la riguardi, si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Inbrija.

Si rivolga al medico o al farmacista se sviluppa uno qualsiasi dei sintomi seguenti **mentre usa** Inbrija:

- **attacchi di sonno improvviso** o se a volte le viene un forte sonno;
- **alterazione o peggioramento del proprio stato mentale**, anche grave, come comportamento simil-psicotico e suicidario;
- **allucinazioni** oltre a confusione, incapacità di dormire e sogni eccessivi. Pensieri anomali comprendenti ansia, depressione, agitazione, paranoia, delirio o disorientamento, comportamento aggressivo e delirante;
- peggioramento di eventuali **sintomi respiratori** o presenza di un'**infezione respiratoria**;
- **impulsi o desideri** di comportarsi in modi per lei insoliti o se non riesce a resistere all'impulso, al desiderio o alla tentazione di svolgere alcune attività che potrebbero danneggiare lei o gli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbi del controllo degli impulsi e possono includere gioco d'azzardo patologico, alimentazione o esborsi di danaro eccessivi, un desiderio sessuale insolitamente alto o un aumento dei pensieri o delle sensazioni sessuali. **Il medico potrebbe dover rivedere i suoi trattamenti.**
- comparsa o aumento dei **movimenti anomali** (discinesia);
- **sensazione di capogiro al momento di alzarsi in piedi** (bassa pressione sanguigna);
- **melanoma** (un tumore della pelle) o escrescenze o segni cutanei sospetti.

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico, informi il medico del fatto che sta utilizzando Inbrija.

Esami

Durante il trattamento a lungo termine con i medicinali che assume, possono essere necessari esami del cuore, del fegato, dei reni e delle cellule del sangue. Se deve sottoporsi a esami del sangue o delle urine, informi il medico o l'infermiere che sta assumendo Inbrija. Questo perché il medicinale può alterare i risultati di alcuni esami.

Bambini e adolescenti

L'uso di Inbrija non è raccomandato in pazienti con età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Inbrija

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché altri medicinali possono avere effetti sul modo d'azione di Inbrija.

Non usi Inbrija se negli ultimi 14 giorni ha assunto medicinali denominati MAO-inibitori non selettivi per il trattamento della depressione. Questi medicinali comprendono isocarbossazide e fenelzina. Se questo la riguarda, non prenda Inbrija e chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- medicinali per la malattia di Parkinson denominati MAO-inibitori selettivi come rasagilina, selegilina e safinamide, inibitori COMT come entacapone, tolcapone e opicapone, o anticolinergici come orfenadrina e triesifenidile;
- medicinali per malattie mentali, inclusa la schizofrenia, come benperidolo, aloperidolo, risperidone, clorpromazina, flufenazina decanoato, fenotiazina, butirrofenone o trifluoperazina;
- metoclopramide per il trattamento della nausea;
- isoniazide, un antibiotico per il trattamento della tubercolosi;
- medicinali per la pressione sanguigna elevata, perché può essere necessario modificare la dose;
- medicinali per la depressione denominati antidepressivi triciclici quali clomipramina, desipramina o doxepina;
- amantadina per trattare l'influenza o la malattia di Parkinson.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Il trattamento con Inbrija non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con Inbrija.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Inbrija può causare **sonnolenza eccessiva, capogiro e attacchi di sonno improvviso**. Se dovesse succederle, **non** guidi e non utilizzi attrezzi o macchinari. Prima di riprendere a guidare o a utilizzare macchine deve essere sicuro che non le vengano attacchi di sonno improvviso, capogiro e sonnolenza. Potrebbe rischiare lesioni gravi o la morte sua o di altre persone.

3. Come usare Inbrija

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima di iniziare Inbrija, deve essere in trattamento regolare per la malattia di Parkinson con una combinazione di un cosiddetto inibitore della dopa-decarbossilasi e levodopa.

La dose raccomandata di Inbrija è di **2 capsule** per il trattamento di ogni periodo off. Non usi più di 2 capsule per ogni periodo off. Può usare 2 capsule fino a cinque volte al giorno.

La dose massima di Inbrija è di 10 capsule al giorno.

Informazioni importanti prima di usare Inbrija:

- **Le capsule Inbrija non devono essere ingerite.**
- Questo medicinale è **esclusivamente per uso inalatorio**.
- Le capsule devono essere prelevate dalla confezione blister immediatamente prima dell'uso.
- Per ricevere la dose piena devono essere inalate due capsule del medicinale.
- Il medicinale deve essere usato soltanto con l'inalatore Inbrija.
- Quando si apre una nuova scatola, usare sempre il nuovo inalatore fornito in dotazione.
- Il medico o il farmacista le mostrerà come usare correttamente il medicinale.

Vedere le **“Istruzioni per l'uso”** in fondo a questo foglio illustrativo per informazioni sull'uso del medicinale con l'inalatore fornito in dotazione.

Se usa più Inbrija di quanto deve

Se usa più Inbrija di quanto deve (o se qualcuno ingerisce Inbrija per sbaglio), **si rivolga immediatamente a un medico**. Può sentirsi confuso o agitato e la frequenza cardiaca può essere più lenta o più accelerata del normale.

Se dimentica di usare Inbrija

Usi Inbrija soltanto durante i periodi off. Se il periodo off è passato, non usi Inbrija prima del prossimo periodo off.

Se interrompe il trattamento con Inbrija

Non interrompa il trattamento con Inbrija senza aver consultato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga urgentemente al medico se ha un edema allergico che comprende i seguenti sintomi: orticaria, prurito, eruzione cutanea, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola. Questo può causare difficoltà a respirare o a deglutire.

Si rivolga urgentemente al medico se i muscoli diventano estremamente rigidi o si contraggono violentemente, se compaiono tremori, agitazione, confusione, febbre, polso celere o ampie variazioni dei valori della pressione sanguigna. Questi possono essere sintomi di una sindrome neurolettica maligna (SNM, una rara e grave reazione ai medicinali usati per trattare malattie del sistema nervoso centrale) o della rhabdmiolisi (una rara e grave malattia dei muscoli).

Si rivolga urgentemente al medico se ha un sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, che può manifestarsi con sangue nelle feci o feci scure.

Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- tosse

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- comparsa o aumento dei movimenti anomali (discinesia);
- infezioni del naso, dei seni paranasali, della gola o dei polmoni;
- alterazione del colore del muco;
- alterazione del colore del muco nasale (ad es. muco non limpido);
- irritazione della gola o prurito alla gola;
- sensazione di malessere (nausea); vomito;
- predisposizione alle cadute.

Effetti indesiderati aggiuntivi la cui frequenza non è nota includono:

- sensazione di soffocamento dovuta al contatto del farmaco in polvere con la parte posteriore della gola, immediatamente dopo l'uso;
- cancro della pelle;
- carenza di globuli rossi, con conseguente pallore e stanchezza; maggiore predisposizione alle infezioni a causa della carenza di globuli bianchi; carenza di piastrine che può portare a lividi e tendenza a sanguinare;
- riduzione dell'appetito;

- confusione; allucinazioni; depressione; ansia; incubi; incapacità di dormire; percezioni e pensieri anomali, perdita di contatto con la realtà; agitazione; pensieri suicidi; disorientamento; felicità esagerata; aumento del desiderio sessuale; digrignamento dei denti; paranoia e delirio;
- disturbo dei movimenti con contrazioni incontrollate dei muscoli; variazioni improvvise e a volte imprevedibili dei sintomi, a causa della ricomparsa dei sintomi della malattia di Parkinson; sonnolenza; capogiro; peggioramento della malattia di Parkinson; pizzicore; mal di testa; tremori; crisi epilettica; addormentamento improvviso; sindrome delle gambe senza riposo; atassia (disturbo della coordinazione, dell'equilibrio e dell'eloquio); alterazione del senso del gusto; disturbi della salute mentale riguardanti l'apprendimento, la memoria, la percezione e la risoluzione dei problemi; sindrome di Horner (una malattia dell'occhio); demenza;
- offuscamento della vista; visione sdoppiata; dilatazione della pupilla; rotazione prolungata degli occhi verso l'alto; chiusura stretta e involontaria delle palpebre;
- problemi al cuore, battito cardiaco percepibile rapido, forte o irregolare;
- bassa pressione sanguigna al momento di alzarsi in piedi; alta pressione sanguigna; svenimento; coagulo di sangue in una vena; vampate di calore;
- mancanza di respiro; difficoltà a respirare; difficoltà a parlare; singhiozzo;
- mal di stomaco; stitichezza; diarrea; bocca secca; sanguinamento nello stomaco e nell'intestino; ulcera gastrica; difficoltà a deglutire; disturbi della digestione; sensazione di bruciore in bocca; flatulenza; alterazione del colore della saliva; saliva più abbondante del normale;
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, degli arti e dei genitali; sudorazione eccessiva; eruzione cutanea; grave prurito cutaneo; malattia denominata porpora di Henoch-Schoenlein, i cui sintomi comprendono un'eruzione cutanea a macchie viola; reazione allergica con conseguente eruzione cutanea con lesioni rotonde, rosse, fortemente pruriginose; perdita dei capelli; alterazione del colore del sudore;
- spasmi muscolari; spasmo della mascella;
- difficoltà a svuotare la vescica; colorazione anomala delle urine; perdita del controllo della vescica;
- erezione dolorosa e troppo prolungata;
- gonfiore della parte inferiore delle gambe o delle mani; sensazione di debolezza e mancanza di energie; stanchezza; mancanza di energie; difficoltà a camminare; dolore al torace;
- risultati anomali degli esami del sangue; perdita di peso; aumento di peso.

Potrebbe anche manifestare i seguenti effetti indesiderati:

- incapacità di resistere all'impulso di eseguire azioni che potrebbero essere pericolose, che potrebbero includere:
 - forte impulso a giocare d'azzardo eccessivamente, nonostante gravi conseguenze personali o familiari;
 - interesse e comportamento sessuale alterato o maggiore e comportamenti che preoccupano seriamente lei o altri, per esempio, un maggiore stimolo sessuale;
 - acquisti o esborsi di danaro eccessivi e incontrollabili;
 - alimentazione eccessiva (mangiare grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) o alimentazione compulsiva (mangiare più cibo del normale e più di quanto necessario per soddisfare la fame).

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi di questi comportamenti; il medico discuterà delle modalità per gestire o ridurre i sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Inbrija

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad o EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservi questo medicinale a temperatura inferiore a 25°C. Conservi questo medicinale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità e lo prelevi immediatamente prima dell'uso.

Non usi le capsule che appaiono frantumate, danneggiate o bagnate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Inbrija

- Il principio attivo è la levodopa. Ogni capsula rigida contiene 42 mg di levodopa. La dose che fuoriesce dal boccaglio dell'inalatore (dose erogata) è di 33 mg di levodopa.
- Gli altri componenti della polvere e delle capsule sono colfosceril palmitato (DPPC), sodio cloruro, ipromellosa, biossido di titanio (E 171), carragenina, potassio cloruro, cera carnauba, amido di mais, gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), glicole propilenico e potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Inbrija e contenuto della confezione

Inbrija polvere per inalazione, capsule rigide consiste di una polvere bianca per inalazione contenuta in capsule rigide bianche opache con la scritta "A42" stampata in nero sulla testa della capsula e due bande nere stampate sul corpo della capsula.

Questa confezione contiene un inalatore e blister con pellicola a strappo da 4 capsule rigide ciascuno.

Le confezioni sono

- una scatola contenente 16 capsule rigide (4 blister strip) e un inalatore
- una scatola contenente 32 capsule rigide (8 blister strip) e un inalatore
- una scatola contenente 60 capsule rigide (15 blister strip) e un inalatore
- una scatola contenente 92 capsule rigide (23 blister strip) e un inalatore

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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/Irsko/Irska

Tél/Tel/Tel./Тел./Tlf/Tηλ/Simi/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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

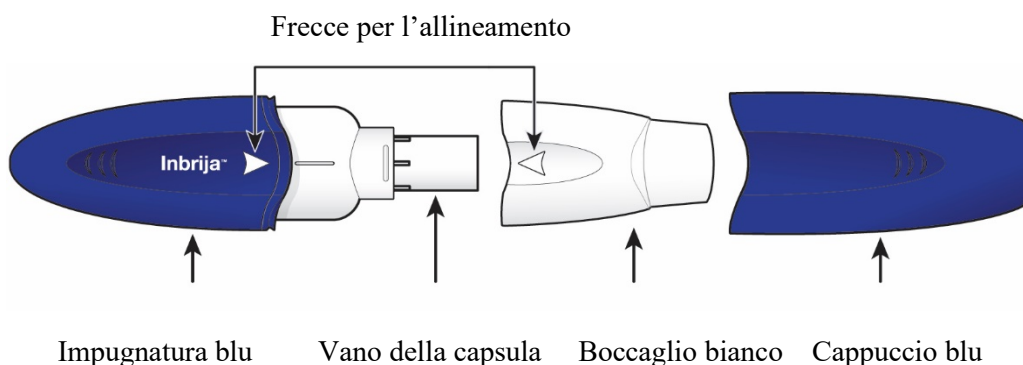
Istruzioni per l'uso:

Legga queste istruzioni prima di iniziare a usare Inbrija.

Sintesi

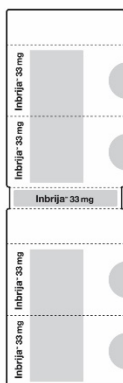
- Accertarsi di avere le mani pulite e asciutte quando si usano l'inalatore e le capsule.
- Prelevare le capsule dal blister immediatamente prima dell'uso.
- Una dose completa è composta da 2 capsule usate una dopo l'altra.
- Caricare 1 capsula nell'inalatore Inbrija, serrare le labbra intorno al boccaglio, quindi inspirare (inalare) e trattenere il respiro per 5 secondi. Si deve sentire il rumore della "rotazione vorticoso" della capsula. Quindi rimuovere la capsula usata e caricare una seconda capsula nell'inalatore. Serrare le labbra intorno al boccaglio e inspirare, trattenendo di nuovo il respiro per 5 secondi.
- Il contenuto della seconda capsula deve essere inalato entro 10 minuti dalla prima.
- Non caricare contemporaneamente 2 capsule.
- Eliminare tutte le capsule usate immediatamente dopo l'uso.
- Eliminare l'inalatore dopo aver finito tutte le capsule contenute nella scatola.

Componenti dell'inalatore Inbrija



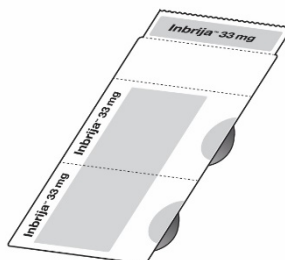
Capsule

Ogni scatola contiene blister da 4 capsule.

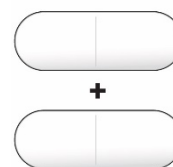


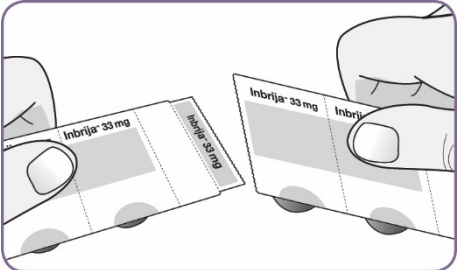
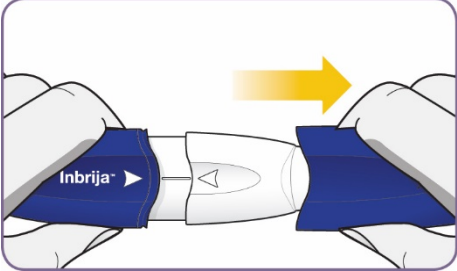
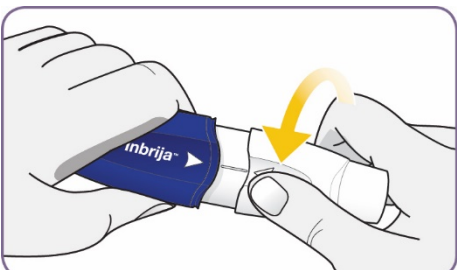
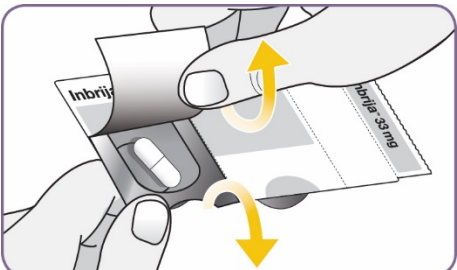
Preparare e usare 2 capsule in totale.

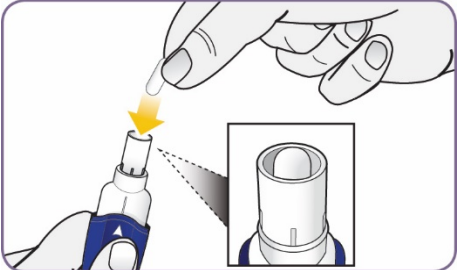
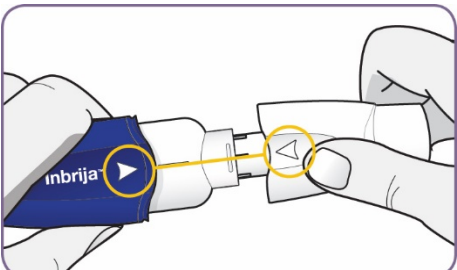
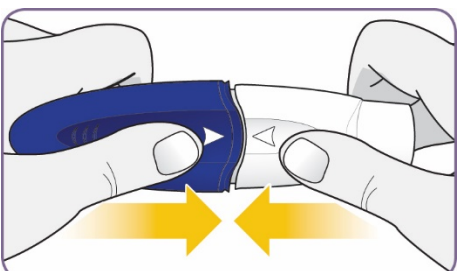
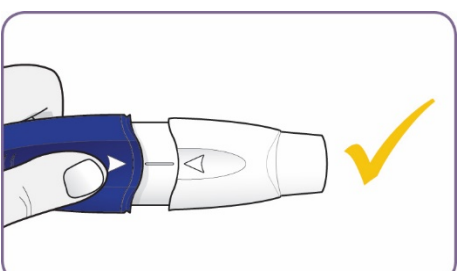
Usare una capsula alla volta.



Dose piena = 2 capsule.

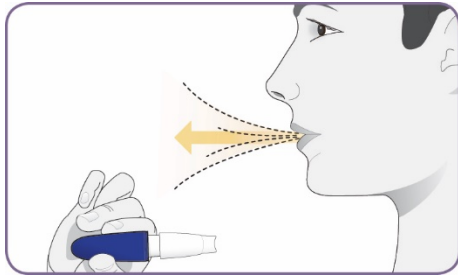


Preparare la dose	
<p>Passo 1: Procurarsi l'occorrente</p> 	<p>Scegliere una superficie pulita e asciutta. Accertarsi di avere le mani pulite e asciutte. Prendere l'inalatore e una strip di capsule. Staccare una confezione con 2 capsule.</p> <p>Una dose piena consiste di 2 capsule.</p>
<p>Passo 2: Togliere il cappuccio blu dall'inalatore</p> 	<p>Tirare via il cappuccio tenendolo diritto. Metterlo da parte. Servirà di nuovo più tardi per riporre l'inalatore.</p>
<p>Passo 3: Ruotare e tirare via il boccaglio bianco</p> 	<p>Ruotare e tirare via il boccaglio per staccarlo dall'impugnatura. Appoggiare il boccaglio e l'inalatore su una superficie pulita e asciutta.</p>
<p>Passo 4: Prelevare 1 capsula dalla confezione</p> 	<p>Staccare con cautela la pellicola e prelevare 1 capsula. Prelevare soltanto 1 capsula per volta, e soltanto poco prima dell'uso. Non usare le capsule che appaiono frantumate, danneggiate o bagnate. Eliminarle e prendere una capsula nuova integra.</p>

<p>Passo 5: Caricare la capsula</p> 	<p>Tenere l'inalatore in posizione verticale afferrando l'impugnatura.</p> <p>Lasciar cadere 1 capsula nell'apertura del vano apposito.</p> <p>Non caricare contemporaneamente 2 capsule.</p>
<p>Passo 6: Collegare il boccaglio bianco</p>	
<p>Frecce per l'allineamento situate sul boccaglio e sull'impugnatura</p> 	<p>Allineare le frecce bianche situate sull'impugnatura e sul boccaglio.</p>
<p>Premere soltanto una volta sul boccaglio</p> 	<p>Premere con decisione il boccaglio sull'impugnatura fino a sentire uno scatto. Così facendo, la capsula viene perforata.</p> <p>Non premere l'impugnatura e il boccaglio l'una sull'altro più di una volta.</p>
<p>Rilasciare il boccaglio</p> 	<p>Rilasciare il boccaglio. Il boccaglio scatterà indietro rimanendo collegato.</p>
<p>Ora l'inalatore è pronto all'uso.</p> <p>Non premere l'impugnatura e il boccaglio l'una sull'altro più di una volta. In caso contrario, la capsula verrà danneggiata e si potrebbe non ricevere la dose piena. Se dovesse succedere, ricominciare con il passo 4 utilizzando una capsula nuova.</p> <p>Accertarsi che il boccaglio sia ben fissato e che non possa cadere prima di procedere al passo 7.</p>	

Assumere la dose

Passo 7: Allontanare l'inalatore ed espirare



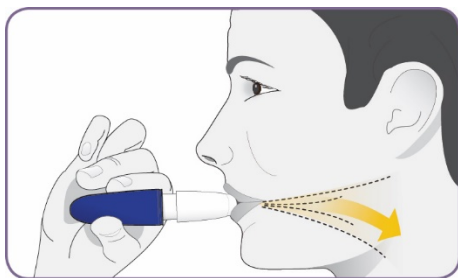
Stare in piedi o seduti con la testa e il busto eretti.

Tenere l'inalatore in posizione orizzontale e lontano dalla bocca.

Espellere tutta l'aria dai polmoni.

Non espellere l'aria (non soffiare) nel boccaglio.

Passo 8: Inspirare profondamente per inalare la polvere



Tenendo l'inalatore orizzontale, serrare le labbra intorno al boccaglio.

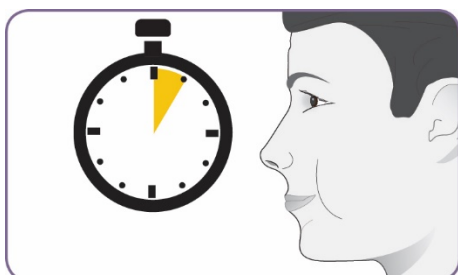
Fare un bel respiro profondo fino a riempire i polmoni. Normalmente ci vorranno diversi secondi.

Durante l'inspirazione, si sentirà e si avvertirà la "rotazione vorticoso" della capsula. Ciò significa che l'inalatore funziona e che si sta assumendo il medicinale.

In caso di tosse o interruzione della dose, ricominciare dall'inizio del passo 7 usando la stessa capsula.

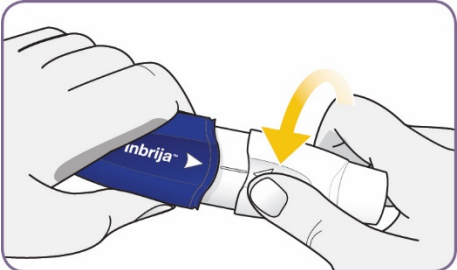
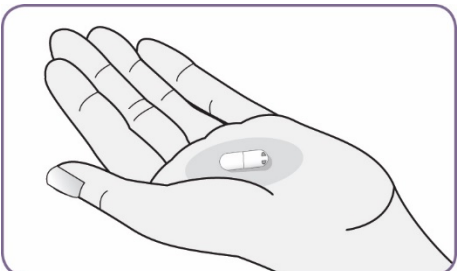
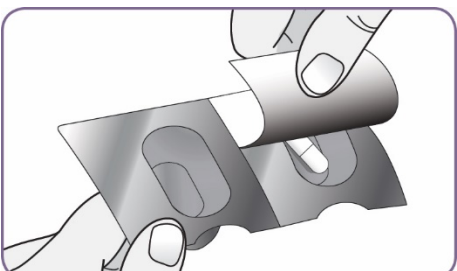

Importante: se durante l'inalazione non si sente o non si avverte la "rotazione vorticoso" della capsula, può essere necessario fare un respiro più lungo e profondo o può essere necessario pulire il boccaglio (non sciacquare il boccaglio e non bagnare l'inalatore). Vedere il passo 13 – Pulire il boccaglio. Ricominciare dall'inizio del passo 7 usando la stessa capsula.

Passo 9: Trattenere il respiro per 5 secondi, quindi espirare



Togliere l'inalatore dalla bocca e trattenere il respiro per 5 secondi.

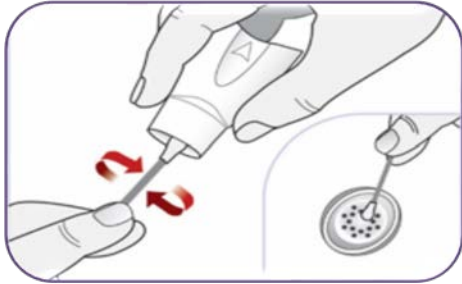
Quindi espirare.

Passo 10: Rimuovere la capsula dall'inalatore	
<p>Ruotare e tirare via il boccaglio</p> 	<p>Ruotare e tirare via il boccaglio.</p>
<p>Rimuovere la capsula usata.</p> 	<p>Togliere la capsula usata.</p>
<p>Passo 11: Dose con la 2ª capsula</p> 	<p>Ripetere i passi da 4 a 10 con la seconda capsula per completare la dose.</p> <p>Il contenuto della seconda capsula deve essere inalato entro 10 minuti dalla prima.</p>
<p>Smaltimento e conservazione</p>	
<p>Passo 12: Smaltimento delle capsule usate</p> 	<p>Smaltire le capsule usate in conformità alle norme locali.</p>

Passo 13: Pulire il boccaglio

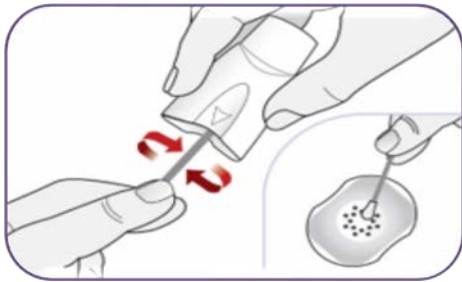
È normale che un po' di polvere rimanga all'interno o all'esterno dell'inalatore. Per evitare che si accumulino, rimuovere la polvere dai fori del boccaglio con movimenti circolari utilizzando un cotton fioc nuovo e asciutto, secondo necessità.

Pulire i fori dall'estremità superiore del boccaglio



Pulire i fori dall'estremità superiore del boccaglio.

Pulire i fori dall'estremità inferiore del boccaglio



Pulire i fori dall'estremità inferiore del boccaglio.

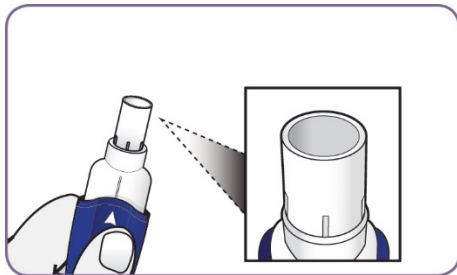
Si può anche usare un panno asciutto e passarlo sull'esterno del boccaglio, secondo necessità.

Non pulire altre parti dell'inalatore.

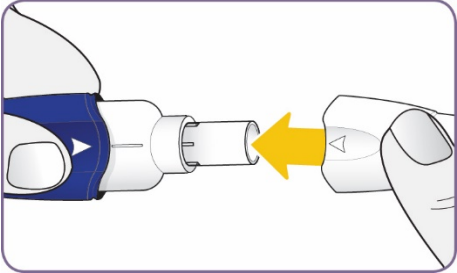
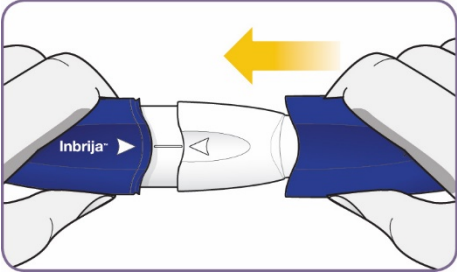
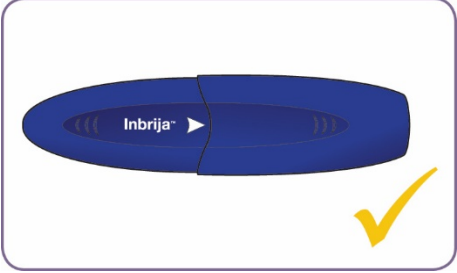
Non sciacquare il boccaglio e non bagnare l'inalatore.

Passo 14: Conservazione dell'inalatore

Accertarsi che non siano rimaste capsule nell'inalatore



Prima di riporlo, accertarsi che non siano rimaste capsule nell'inalatore.

<p>Collegamento del boccaglio</p> 	<p>Collegare il boccaglio con l'impugnatura spingendolo fino a sentire uno scatto.</p>
<p>Applicare il cappuccio</p> 	<p>Applicare il cappuccio sul boccaglio.</p>
<p>Pronto per essere riposto</p> 	<p>Ora l'inalatore è pronto per essere riposto.</p>
<p>Pulizia dell'inalatore</p> <ul style="list-style-type: none"> • È normale che un po' di polvere rimanga all'interno o all'esterno dell'inalatore. • Per evitare che si accumulino, rimuovere la polvere dai fori del boccaglio con movimenti circolari utilizzando un cotton fioc nuovo e asciutto, secondo necessità. • Si può anche usare un panno asciutto e passarlo sull'interno o sull'esterno del boccaglio dell'inalatore. • Non pulire altre parti dell'inalatore. Non sciacquare il boccaglio e non bagnare l'inalatore. 	