

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inbrija 33 mg pó para inalação, cápsulas

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada cápsula contém 42 mg de levodopa.

Cada dose administrada contém 33 mg de levodopa.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó para inalação, cápsula.

Cápsulas de cor branco opaco contendo pó branco, com a impressão “A42” a preto na cabeça da cápsula e duas bandas pretas impressas no corpo da cápsula.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Inbrija é indicado no tratamento intermitente de episódios de flutuações motoras (episódios OFF) em doentes adultos com doença de Parkinson (DP) tratada com um inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Os doentes devem ser submetidos a um regime com inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase (p. ex., carbidopa ou benserazida) estável antes de iniciarem Inbrija.

Os doentes selecionados para o tratamento com Inbrija devem conseguir reconhecer o início dos respetivos sintomas de “OFF” e ser capazes de preparar o inalador ou, em alternativa, devem ter um prestador de cuidados responsável que seja capaz de lhes preparar o inalador quando necessário.

Inbrija deve ser inalado quando os sintomas, motores ou não-motores, de um período OFF começarem a regressar.

A dose recomendada de Inbrija é de 2 cápsulas até 5 vezes ao dia, fornecendo cada uma 33 mg de levodopa. A dose diária máxima de Inbrija não deve exceder 10 cápsulas (330 mg). Não se recomenda tomar mais de 2 cápsulas por período OFF. Exceder a dose recomendada pode provocar o aumento das reações adversas associadas à levodopa.

A redução ou interrupção repentina de qualquer medicamento de levodopa deve ser cuidadosamente observada, particularmente em doentes aos quais também estão a ser administrados neurolépticos. Sobre hipertermia e confusão emergentes da interrupção, ver secção 4.4.

#### *Idosos*

Não são necessários ajustes posológicos de Inbrija em doentes idosos ( $\geq 65$  anos). Existem apenas dados limitados disponíveis para doentes muito idosos ( $\geq 75$  anos).

#### *Compromisso renal*

Inbrija não foi estudado em doentes com compromisso renal. Recomenda-se a administração com precaução deste medicamento a doentes com doença renal grave.

#### *Compromisso hepático*

Inbrija não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Recomenda-se a administração com precaução deste medicamento a doentes com doença hepática grave.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Inbrija em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Apenas para inalação. As cápsulas de Inbrija não podem ser engolidas.

O inalador de Inbrija deve ser eliminado depois de todas as cápsulas terem sido utilizadas.

As cápsulas só podem ser removidas do blister imediatamente antes da utilização.

O médico ou outro profissional de saúde deve instruir o doente sobre como administrar o medicamento corretamente. Um resumo sobre como utilizar Inbrija é fornecido abaixo.

- A dose completa é de 2 cápsulas tomadas uma a seguir à outra.
- O doente deve inserir 1 cápsula no inalador de Inbrija, inspirar e suster a respiração durante 5 segundos. O doente deve ouvir a cápsula “girar”.
- A cápsula utilizada deve ser removida do inalador de Inbrija e a segunda cápsula inserida no mesmo. O tempo máximo entre a inalação do pó da primeira e da segunda cápsula não deve exceder 10 minutos.
- É importante aconselhar o doente de que se não ouvir ou sentir a cápsula “girar” enquanto faz a inalação, poderá ter de inspirar de forma mais profunda e mais prolongadamente, voltando a inspirar utilizando a mesma cápsula, ou ter de limpar o aplicador bucal.

Para instruções de utilização detalhadas para os doentes, ver folheto informativo.

#### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Glaucoma de ângulo estreito.
- Feocromocitoma.
- A administração concomitante com inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (MAO). Estes inibidores devem ter sido descontinuados pelo menos duas semanas antes de iniciar a terapêutica devido à terapêutica com levodopa subjacente estabelecida (ver secção 4.5).
- Antecedentes de síndrome neuroléptica maligna (SNM) e/ou rabdomiólise não-traumática.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Broncospasmo em doentes com doença pulmonar

Devido ao risco de broncospasmo, não se recomenda a utilização de levodopa pó para inalação em doentes com asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou outra doença pulmonar crónica subjacente. Existem dados limitados sobre o efeito crónico de Inbrija em doentes com compromisso respiratório.

## Efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) e distúrbios mentais

### *Sonolência e episódios de adormecimento súbito*

A levodopa foi associada a sonolência e episódios de adormecimento súbito (ver secção 4.7). Tem sido descrito muito raramente adormecimento súbito durante as atividades diárias, em alguns casos sem consciência ou sinais de aviso. Os doentes devem ser informados sobre este efeito e aconselhados a terem precaução enquanto conduzem ou utilizam máquinas durante o tratamento (ver secção 4.7). Os doentes que tenham sentido sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas. Além disso, deve ser considerada a redução da dose ou o fim da terapêutica.

### *Hiperpirexia e confusão emergentes da interrupção*

Foi notificado um complexo de sintomas que se assemelha à síndrome neuroléptica maligna (caracterizado por aumento da temperatura, rigidez muscular, alteração da consciência e instabilidade autonómica), sem qualquer outra etiologia óbvia, em associação com uma rápida redução da dose, interrupção ou alterações na terapêutica dopaminérgica de segundo plano. Assim, a redução ou interrupção repentina de qualquer medicamento de levodopa deve ser cuidadosamente observada, particularmente em doentes aos quais também estão a ser administrados neurolépticos.

### *Distúrbios mentais*

Os doentes podem apresentar um estado mental novo ou agravamento do mesmo e alterações comportamentais, que podem ser graves, incluindo comportamento similar à psicose e suicida durante o tratamento com levodopa ou após terem iniciado ou aumentado a dose de levodopa. Estes pensamentos e comportamentos anormais podem consistir em uma ou mais de várias manifestações, incluindo ansiedade, depressão, ideação paranoide, ilusões, alucinações, confusão, comportamento similar à psicose, desorientação, comportamento agressivo, agitação e delírio.

Doentes com uma perturbação psicótica aguda ou antecedentes de perturbação psicótica têm de ser tratados com precaução com um inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase devido ao risco de exacerbação da psicose. Além disso, determinados medicamentos utilizados no tratamento da psicose podem exacerbar os sintomas da doença de Parkinson, podendo diminuir a eficácia da levodopa. A utilização concomitante de antipsicóticos deve ser cuidadosamente monitorizada relativamente ao agravamento dos sintomas motores da doença de Parkinson, especialmente quando são utilizados antagonistas do recetor D2 (ver secção 4.5).

### *Perturbações do controlo dos impulsos*

Os doentes devem ser monitorizados a intervalos regulares quanto ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos. Os doentes e os prestadores de cuidados devem ser advertidos de que podem ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos, ingestão excessiva e compulsiva de comida em doentes tratados com levodopa. Recomenda-se a revisão do tratamento no caso de desenvolvimento destes sintomas.

### *Discinesia*

Inbrija pode causar discinesia. Pode considerar-se o ajuste da terapêutica com levodopa ou outros medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Parkinson.

## Acontecimentos cardiovasculares isquémicos

Inbrija deve ser administrado com precaução a doentes com doença cardiovascular grave. Deve ter-se cuidado quando Inbrija é administrado a doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio com arritmias atriais, nodais ou ventriculares. A função cardíaca deve ser monitorizada com especial cuidado nesses doentes durante o início do tratamento com Inbrija.

## Doença de úlcera péptica

A levodopa deve ser administrada com precaução a doentes com antecedentes de doença de úlcera péptica (devido à possibilidade de ocorrência de hemorragia gastrointestinal).

## Glaucoma

A levodopa pode aumentar a pressão intraocular em doentes com glaucoma. Os doentes com glaucoma crónico podem ser tratados com precaução com levodopa desde que a pressão intraocular esteja bem controlada e o doente seja cuidadosamente monitorizado relativamente a alterações da pressão intraocular durante a terapêutica.

## Melanoma

Estudos epidemiológicos demonstraram que os doentes com doença de Parkinson apresentam um risco mais elevado (2 a cerca de 6 vezes superior) de desenvolverem melanoma do que a população em geral. Não é claro se o risco acrescido observado se deveu à doença de Parkinson ou a outros fatores, tais como os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson. Recomenda-se a realização de exames cutâneos periódicos para a monitorização do melanoma em doentes a receberem Inbrija.

## Análises laboratoriais

As anomalias nas análises laboratoriais podem incluir elevações nas análises da função hepática, como em fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina. Também foram relatadas anomalias no azoto ureico no sangue (BUN) e teste de Coombs positivo.

## Interferências com exames complementares de diagnóstico

A levodopa pode causar uma reação positiva falsa para corpos cetónicos urinários aquando da utilização de uma tira teste para a determinação de cetonúria. Esta reação não se altera com a fervura da amostra de urina. A determinação da glicosúria recorrendo ao método da glicose oxidase poderá causar resultados negativos falsos.

Muito raramente foram relatados casos de feocromocitoma falsamente diagnosticado em doentes submetidos à terapêutica com inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase. Deve exercer-se precaução ao interpretar os níveis plasmáticos e urinários das catecolaminas e dos seus metabolitos em doentes submetidos à terapêutica com levodopa ou inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase.

## Hipotensão ortostática

A levodopa pode causar hipotensão ortostática. Inbrija deve ser utilizado com precaução no caso de utilização concomitante de medicamentos que possam causar hipotensão ortostática, p. ex., medicamentos anti-hipertensivos.

## Infeções respiratórias intercorrentes

Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de Inbrija durante uma infecção respiratória. Com base em avaliações individuais da gravidade da infecção respiratória intercorrente, Inbrija pode ser continuado ou descontinuado até à resolução dos sintomas respiratórios (ver secção 4.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Inibidores não-seletivos da monoaminoxidase (MAO)

A utilização de inibidores não-seletivos da MAO com levodopa é contraindicada (ver secção 4.3). Os inibidores não-seletivos da MAO devem ser descontinuados pelo menos 14 dias antes de iniciar a levodopa.

### Inibidores seletivos da monoaminoxidase (MAO)

A utilização de inibidores seletivos da MAO-B (p. ex., rasagilina, selegilina e safinamida) com levodopa pode estar associada a hipotensão ortostática. Os doentes a tomar estes medicamentos devem ser monitorizados atentamente.

### Antagonistas dos receptores D2 da dopamina e isoniazida

Os antagonistas dos receptores D2 da dopamina (p. ex., fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, metoclopramida) e isoniazida podem reduzir a eficácia da levodopa. Os doentes a tomar estes medicamentos devem ser monitorizados relativamente ao agravamento dos sintomas da doença de Parkinson (ver secção 4.4).

### Anti-hipertensivos

Ocorreu hipotensão postural sintomática quando combinações de levodopa e um inibidor da dopa-descarboxilase foram adicionados ao tratamento de doentes que já recebiam determinados anti-hipertensivos. Pode ser necessário proceder ao ajuste posológico dos medicamentos anti-hipertensivos durante a utilização concomitante de Inbrija.

### Anticolinérgicos

Os medicamentos anticolinérgicos podem agir sinergisticamente com levodopa para melhorar os tremores. Contudo, a utilização concomitante pode causar um agravamento das perturbações motoras involuntárias. Os medicamentos anticolinérgicos podem comprometer o efeito dos medicamentos orais de levodopa devido à absorção retardada. Pode ser necessário o ajuste posológico da levodopa.

### Inibidores COMT

A adição de entacapona a inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase demonstrou aumentar a biodisponibilidade da levodopa em 30%. Pode ser necessário um ajuste posológico da levodopa com a utilização concomitante de inibidores COMT.

### Antidepressivos tricíclicos

Foram comunicados casos raros de reações adversas, incluindo hipertensão e discinesia, resultantes da utilização concomitante de antidepressivos tricíclicos e inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase.

### Amantadina

A administração concomitante de levodopa e amantadina poderá aumentar a confusão, alucinações, pesadelos, doenças gastrointestinais ou outros efeitos indesejáveis do tipo da atropina. Observaram-se reações psicóticas em doentes que receberam amantadina e levodopa.

### Medicamentos pulmonares de ação localizada ou sistémica

Não se investigaram as interações de Inbrija com medicamentos pulmonares de ação localizada ou sistémica uma vez que Inbrija não é recomendado em doentes com asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou outras doenças pulmonares crónicas subjacentes (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de levodopa em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Inbrija não é recomendado

durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

#### Amamentação

A levodopa é excretada no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos de levodopa em recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Inbrija.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de levodopa na fertilidade humana. Estudos em animais não indicam efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A levodopa pode ter efeitos consideráveis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Determinados efeitos indesejáveis, tais como sonolência e tonturas, que foram relatados com outras formas de medicamentos de levodopa, podem afetar a capacidade de alguns doentes de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes em tratamento com medicamentos de levodopa, e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito, devem ser informados para que se abstêm de conduzir ou participar em atividades (p. ex., utilizar máquinas) em que a vigilância diminuída os possa colocar a eles próprios ou a outros em risco de ferimentos graves ou morte até que esses episódios recorrentes e a sonolência tenham desaparecido (ver também secção 4.4).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência em estudos clínicos de Inbrija foram tosse (15,6%), quedas (8,7%), infecção do trato respiratório superior (5,8%), discinesia (5,7%) e alterações na cor do esputo (2,8%). Foram relatadas reações adversas graves de edema alérgico com medicamentos de levodopa mas não em estudos clínicos com Inbrija. Com os medicamentos de inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase pode ocorrer um complexo de sintomas, que se assemelha à síndrome neuroléptica maligna e rabdomiólise, apesar de não terem sido identificados casos em estudos clínicos com Inbrija. Foi relatada hemorragia gastrointestinal com medicamentos de levodopa, tendo sido observada uma vez nos estudos clínicos com Inbrija.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 1 abaixo. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas**

	Reações adversas com Inbrija			Reações adversas notificadas com levodopa oral
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido	Desconhecido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas				Melanoma maligno

	Reações adversas com Inbrija			Reações adversas notificadas com levodopa oral
Classes de sistemas de órgãos (incl. quistos e pólipos)	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				Anemia, Agranulocitose, Trombocitopenia, Leucopenia
Doenças do sistema imunitário				Edema alérgico
Doenças do metabolismo e da nutrição				Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico				Estado de confusão, Alucinações, Depressão, Ansiedade, Sonhos anormais, Insónia, Perturbação psicótica, Perturbações do controlo dos impulsos (ver secção 4.4), Agitação, Tentativa de suicídio (ver secção 4.4), Desorientação, Síndrome de desregulação da dopamina, Euforia, Aumento da libido, Bruxismo, Paranoia, Ilusões
Doenças do sistema nervoso		Discinesia		Distorção, Fenómeno “on-off”, Sonolência, Tonturas, Agravamento da doença de Parkinson, Parestesia, Cefaleia, Tremores, Convulsões, Adormecimento súbito (ver secção 4.4), Síndrome das pernas inquietas,

	Reações adversas com Inbrija			Reações adversas notificadas com levodopa oral
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido	Desconhecido
				Síndrome neuroléptica maligna (ver secção 4.4), Ataxia, Disgeusia, Distúrbios cognitivos, Síndrome de Horner, Demência
Afecções oculares				Visão desfocada, Diplopia, Midríase, Crise oculogírica, Blefarospasmo
Cardiopatias				Arritmias cardíacas <sup>a</sup> (ver secção 4.4), Palpitações
Vasculopatias				Hipotensão ortostática (ver secção 4.4), Hipertensão, Síncope, Tromboflebite, Afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Infeção do trato respiratório superior, Alterações na cor do esputo, Alterações na cor da descarga nasal, Irritação da garganta	Sensação de asfixia	Dispneia, Respiração anormal, Disfonia, Soluços
Doenças gastrointestinais		Náuseas, Vómitos		Dor abdominal, Obstipação, Diarreia, Xerostomia, Hemorragia gastrointestinal, Úlcera péptica (ver secção 4.4), Disfagia, Dispepsia, Glossodinia, Flatulência, Alterações na cor da saliva, Hipersecreção salivar

	Reações adversas com Inbrija			Reações adversas notificadas com levodopa oral
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido	Desconhecido
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Angioedema, Hiperidrose, Erupção, Prurido, Púrpura de Henoch-Schoenlein, Urticária, Alopecia, Alteração na cor da transpiração
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Espasmos musculares, Trismo
Doenças renais e urinárias				Retenção urinária, Cromatúria, Incontinência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração				Edema periférico, Astenia, Fadiga, Mal-estar, Perturbações da marcha, Dor no tórax
Exames complementares de diagnóstico				Aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da desidrogenase láctica, Aumento da bilirrubina sanguínea, Aumento da glicose sanguínea, Aumento da creatinina sanguínea, Aumento do ácido úrico sanguíneo, Diminuição da hemoglobina, Diminuição do hematócrito,

	Reações adversas com Inbrija			Reações adversas notificadas com levodopa oral
Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Desconhecido	Desconhecido
				Presença de sangue na urina, Aumento da ureia sanguínea, Aumento da fosfatase alcalina sanguínea, Teste de Coombs positivo, Urina positiva para glóbulos brancos, Teste bacteriano positivo, Redução do peso, Aumento do peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Quedas		

<sup>a</sup> Arritmias cardíacas aqui são um termo combinado que representa fibrilação auricular, *flutter* auricular, bloqueio auriculoventricular, bloqueio de ramo, síndrome do sinus doente, bradicardia e taquicardia.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Adormecimento súbito*

A levodopa está associada a sonolência e tem sido associada muito raramente a sonolência diurna excessiva e a episódios de adormecimento súbito.

##### *Perturbações do controlo dos impulsos*

Podem ocorrer jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivos, ingestão excessiva e compulsiva de comida em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou outros tratamentos dopaminérgicos contendo levodopa (ver secção 4.4).

##### *Tosse*

A maior parte da tosse notificada em estudos clínicos com Inbrija foi de intensidade ligeira a moderada, tendo sido geralmente notificada nos primeiros 30 dias do tratamento. Devido à tosse, 2% dos indivíduos abandonou os estudos clínicos com Inbrija.

##### *Sensação de asfixia*

Na experiência pós-comercialização, houve notificações de sensação de asfixia associada ao impacto do pó do fármaco na parte posterior da garganta, imediatamente após a administração.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Prevê-se que os sintomas agudos da sobredosagem com levodopa resultem da sobre-estimulação dopaminérgica. Utilizar mais do que uma dose de Inbrija (2 cápsulas) para tratar o mesmo período OFF pode resultar em distúrbios do SNC, com o aumento da probabilidade de ocorrência de distúrbios cardiovasculares (p. ex., hipotensão, taquicardia) e problemas psiquiátricos mais graves com doses mais elevadas.

Os doentes devem ser monitorizados e devem ser instituídos cuidados de suporte. Os doentes devem ser submetidos a monitorização eletrocardiográfica relativamente ao desenvolvimento de arritmias; se necessário, deve administrar-se terapêutica antiarrítmica.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos anti-Parkinson, agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BA01

#### Mecanismo de ação

A levodopa é um precursor da dopamina, sendo administrada como terapêutica de substituição da dopamina na doença de Parkinson.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Inbrija no tratamento de episódios OFF em doentes com doença de Parkinson administrado a seguir ao tratamento dopaminérgico base foi avaliada num estudo duplamente cego, controlado com placebo, aleatorizado e com uma duração de 12 semanas. Os indivíduos tinham de ser capazes de reconhecer os períodos OFF e manusear o dispositivo.

Um total de 114 doentes foi aleatorizado e tratado com Inbrija 66 mg (duas cápsulas de 33 mg) e 112 doentes receberam placebo. Quando sentiam um período OFF, os indivíduos podiam utilizar levodopa inalada conforme a necessidade (*on demand*) até cinco vezes ao dia. A apomorfina não foi permitida como medicamento base. No início do estudo, os doentes tinham pelo menos 2 horas de tempo OFF por dia, e os medicamentos de inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase não excedia 1.600 mg de levodopa por dia.

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a alteração média dos valores de início do estudo na pontuação da Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS) parte III 30 minutos pós-dose à semana 12. A UPDRS parte III foi concebida para avaliar a gravidade dos resultados motores cardinais (p. ex., tremores, rigidez, bradicinesia, instabilidade postural) em doentes com doença de Parkinson. Este parâmetro de avaliação foi avaliado em ambiente clínico, ou seja, os doentes tinham de tomar a sua dose matinal normal de inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase por via oral e, em seguida, visitar a clínica 2–5 horas pós-dose. Os doentes que apresentaram um período OFF receberam placebo ou inalaram levodopa. A UPDRS-III foi avaliada antes e 30 minutos após a administração da dose. Os parâmetros de avaliação secundários principais foram a redução no tempo OFF médio diário e a melhoria na Escala de Impressão Global da Melhoria pelo Doente (PGI-C), notificação de resultados de melhoria global e satisfação com o tratamento com Inbrija por um doente, e respondedores ON. Os resultados são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2: Características no início do estudo e resultados dos parâmetros de avaliação de eficácia**

Parâmetros	Placebo n = 112	Inbrija 66 mg n = 114
<b>Características do indivíduo</b>		
Idade	63 anos	64 anos
Duração da DP	97 meses	96 meses
Dose de levodopa no início do estudo	841 mg	819 mg
<b>Pontuação UPDRS-III durante o período OFF</b>	n = 95 <sup>a</sup>	n = 94 <sup>a</sup>
Pontuação pré-dose	32,1	29,0
Alteração aos 30 min	-5,91	-9,83
Dif. (IC 95%)	-	-3,92 (-6,84; -1,00)
Valor p	-	0,009
<b>Respondedores ON<sup>b</sup></b>	n = 97 <sup>a</sup>	n = 97 <sup>a</sup>
% (n)	36,1% (35)	57,7% (56)
Dif.	-	21,6%
Valor p	-	0,003
<b>PGI-C</b>	n = 97 <sup>a</sup>	n = 98 <sup>a</sup>
Melhorou muito % (n)	7,2% (7)	11,2% (11)
Melhorou % (n)	7,2% (7)	26,5% (26)
Melhorou pouco % (n)	32,0% (31)	33,7% (33)
Não melhorou % (n)	53,6% (52)	28,6% (28)
Valor p	-	< 0,001 <sup>c</sup>
<b>Tempo OFF diário (h)</b>	n = 97 <sup>a</sup>	n = 95 <sup>a</sup>
Média no início do estudo (DP)	5,59 (2,25)	5,35 (2,26)
Alteração média nos mínimos quadrados (LS)	-0,48	-0,47
Dif. média (IC 95%)		-0,01 (-0,55; 0,56)
Valor p		0,975
Doses diárias (mediana)	2 doses	2 doses

<sup>a</sup> Casos observados.

<sup>b</sup> Como respondedor foram definidos os indivíduos que mudaram de OFF para ON nos 60 minutos pós-dose e que permaneceram ON aos 60 minutos pós-dose.

<sup>c</sup> O valor p para PGI-C é nominal.

#### Segurança pulmonar

Numa subpopulação de um estudo de 12 semanas, foram efetuadas medições em série por espirometria aos 15, 30 e 60 minutos a seguir à primeira dose de Inbrija 66 mg ou placebo. Não se observaram diferenças notórias entre o placebo e Inbrija no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) a seguir à primeira dose.

O efeito de Inbrija na função pulmonar também foi avaliado em doentes com doença de Parkinson tratada com um inibidor da levodopa/dopa-descarboxilase oral num estudo de 12 meses, aleatorizado, controlado e aberto. Um total de 271 doentes foi tratado com Inbrija 66 mg (duas cápsulas de 33 mg), e 127 doentes num grupo de controlo observacional foram observados quando submetidos ao seu regime de medicação oral normal para o tratamento da doença de Parkinson. A função pulmonar foi avaliada a cada três meses em ambos os grupos por espirometria e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>). Após 12 meses, a redução média no FEV<sub>1</sub> relativamente aos valores iniciais foi a mesma em ambos os grupos (-0,1 l). A redução relativamente aos valores iniciais da DL<sub>CO</sub> foi comparada entre o grupo de tratamento com Inbrija e o coorte observacional. Ao fim de 12 meses, não

se verificou uma diferença significativa na alteração relativa aos valores iniciais entre o grupo de Inbrija e o coorte observacional na DL<sub>CO</sub>.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Inbrija em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da doença de Parkinson idiopática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A farmacocinética de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) e carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos de liberação imediata foi avaliada em 24 voluntários saudáveis em jejum que receberam um total de 50 mg de carbidopa a cada 8 horas.

O tempo médio até à concentração plasmática máxima de levodopa foi de 30 minutos após uma dose de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) comparativamente com 45 minutos após uma dose de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos de liberação imediata. A biodisponibilidade relativa normalizada pela dose de uma única dose emitida de 66 mg de Inbrija foi de 88,0% (IC 90%: 80,3; 96,4) quando comparada com uma dose oral única de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg.

A concentração plasmática máxima média aos 10 minutos ( $C_{10\text{min}}$ ) e na concentração máxima ( $C_{\text{max}}$ ) de levodopa a seguir à administração de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) foi de 418 ng/ml e 696 ng/ml, respetivamente, com exposição acima de 4 horas ( $\text{AUC}_{0-4\text{ h}}$ ) de 1.280 ng•h/ml.

### Distribuição

O volume de distribuição aparente ( $V_z/F$ ) foi de 168 l para Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg).

### Biotransformação

A levodopa é extensamente metabolizada em vários metabolitos. As duas vias metabólicas principais são a descarboxilação pela descarboxilase do aminoácido L-aromático e a O-metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT).

A farmacocinética dos metabolitos principais da levodopa 3-O-metildopa (3-OMD), ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e ácido homovanílico (HVA) foi estudada a seguir à administração de uma única dose inalada de Inbrija e uma única dose oral de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimido de liberação imediata. O perfil dos metabolitos a seguir à inalação de Inbrija não foi substancialmente diferente daquele observado a seguir à administração oral de carbidopa/levodopa. As concentrações metabólicas máximas e a exposição total atingida após a administração de Inbrija não excederam as concentrações observadas a seguir a uma dose oral de carbidopa/levodopa.

O impacto da quantidade de dopa-descarboxilase circulante no final de um intervalo posológico de carbidopa/levodopa oral na eficácia de Inbrija não foi estudado.

### Eliminação

Na presença de carbidopa, a semivida de eliminação terminal aparente ( $t_{1/2}$ ) de levodopa a seguir a uma administração única de Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) foi de 2,3 horas, tendo sido comparável com aquela a seguir a uma dose oral de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos de liberação imediata de 1,9 horas.

### Linearidade/não linearidade

Inbrija apresenta uma farmacocinética proporcional à dose de levodopa de 13 mg a 122 mg.

### Compromisso renal

Inbrija não foi estudado especificamente em doentes com compromisso renal. Recomenda-se a administração com precaução deste medicamento a doentes com doença renal grave (ver secção 4.2).

### Compromisso hepático

Inbrija não foi estudado especificamente em doentes com compromisso hepático. Recomenda-se a administração com precaução deste medicamento a doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

### Sexo

Foi realizado um estudo clínico com Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) em 24 indivíduos saudáveis (13 homens e 11 mulheres). Após a administração de Inbrija, a  $C_{max}$  e  $AUC_{0-24\text{ h}}$  das mulheres foram 42,2% e 48,8% superiores às dos homens, respetivamente. Após a correção dos parâmetros para peso corporal, a diferença relacionada com o sexo após cada tratamento deixou de ser significativa: a  $C_{max}$  e a  $AUC_{0-24\text{ h}}$  ajustadas ao peso corporal após uma dose de Inbrija das mulheres foram 9,7% e 15,1% superiores às dos homens. A maior parte da diferença relacionada com o sexo foi justificada pelas diferenças no peso corporal. Não é necessário um ajuste posológico com base no sexo.

### Tabagismo

Foi realizado um estudo clínico com Inbrija 66 mg (2 cápsulas de 33 mg) administrado a 56 indivíduos saudáveis (31 não fumadores e 25 fumadores). Após a administração de Inbrija, a  $C_{max}$  e a  $AUC_{0-24\text{ h}}$  foram 11% a 12% superiores às dos não fumadores. Não é necessário um ajuste posológico com base no tabagismo.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

### Toxicidade reprodutiva

A levodopa causou malformações viscerais e esqueléticas em coelhos.

Não se observaram efeitos nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos em estudos de toxicologia de dose repetida em ratinhos, ratos ou símios com levodopa em monoterapêutica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Palmitato de colfoscerilo (DPPC)  
Cloreto de sódio

#### Invólucro da cápsula

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E 171)

Carragenina  
Cloreto de potássio  
Cera de carnaúba  
Amido de milho

Tinta

Goma-laca  
Óxido de ferro preto (E 172)  
Propilenoglicol  
Hidróxido de potássio

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

3 anos

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade e remover imediatamente antes da utilização.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são fornecidas em blisters descoláveis de alumínio / PVC / alumínio. Cada tira blister perfurada de dose unitária contém 4 cápsulas.

O inalador de Inbrija é de polibutileno tereftalato (PBT), policarbonato (PC) e polipropileno (PP). Os dentes de punção e as molas são em aço inoxidável.

Embalagem contendo 16 cápsulas (4 tiras blister) e um inalador.  
Embalagem contendo 32 cápsulas (8 tiras blister) e um inalador.  
Embalagem contendo 60 cápsulas (15 tiras blister) e um inalador.  
Embalagem contendo 92 cápsulas (23 tiras blister) e um inalador.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Alemanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2019  
Data da última renovação: 13 junho de 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C(7) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inbrija 33 mg pó para inalação, cápsulas levodopa

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 42 mg de levodopa.  
Cada dose fornecida contém 33 mg de levodopa.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém palmitato de colfoscerilo (DPPC), cloreto de sódio, hipromelose, dióxido de titânio (E 171), carragenina, cloreto de potássio, cera de carnaúba, amido de milho, goma laca, óxido de ferro preto (E 172), propilenoglicol, hidróxido de potássio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para inalação, cápsulas

16 cápsulas + 1 inalador  
32 cápsulas + 1 inalador  
60 cápsulas + 1 inalador  
92 cápsulas + 1 inalador

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para inalação. Não engolir as cápsulas de Inbrija.  
Apenas para utilização com o inalador fornecido na embalagem.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade e remover apenas imediatamente antes da utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Inbrija

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Inbrija 33 mg pó para inalação, cápsulas  
levodopa

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merz Therapeutics GmbH

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Não engolir as cápsulas. Apenas para inalação.

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Inbrija 33 mg pó para inalação, cápsulas levodopa

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Inbrija e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Inbrija
3. Como utilizar Inbrija
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Inbrija
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Inbrija e para que é utilizado

A substância ativa do Inbrija é a levodopa. O Inbrija é um medicamento utilizado por inalação para tratar o agravamento dos seus sintomas durante os “períodos OFF” da doença de Parkinson.

A doença de Parkinson afeta os seus movimentos e é tratada com um medicamento que toma regularmente. Durante os períodos OFF, o seu medicamento habitual não controla suficientemente a doença e é provável que haja mais dificuldades nos movimentos.

Deve continuar a tomar o seu medicamento principal para a doença de Parkinson e utilizar Inbrija para controlar o agravamento de sintomas (como não conseguir movimentar-se) durante os períodos OFF.

#### 2. O que precisa de saber antes de utilizar Inbrija

##### Não utilize Inbrija

- se tem **alergia à levodopa** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se apresentar visão desfocada, olhos vermelhos, dor ocular e de cabeça graves, auréolas à volta das luzes, pupilas dos olhos com tamanho superior ao normal e mal-estar. Se tiver qualquer um destes sintomas, poderá ter uma doença oftalmológica denominada **glaucoma de ângulo estreito**, que ocorre subitamente: **não tome Inbrija e obtenha cuidados médicos urgentes**.
- se tem um **tumor raro da glândula suprarrenal** denominado feocromocitoma.
- se está a tomar determinados **medicamentos antidepressivos denominados inibidores não-seletivos da MAO** (p. ex., isocarboxazida e fenelzina). Tem de parar de tomar estes medicamentos pelo menos 14 dias antes de iniciar o tratamento com Inbrija. Ver igualmente “Outros medicamentos e Inbrija”.
- se tiver tido anteriormente **síndrome neuroléptica maligna**, uma reação com risco de vida a certos medicamentos utilizados no tratamento de doenças mentais graves, ou se tiver tido **rabdomiólise não-traumática**, uma doença muscular rara na qual o músculo danificado é rapidamente destruído.

## **Advertências e precauções**

**Obtenha ajuda médica urgente se tiver** tremores, agitação, confusão, febre, pulsação rápida ou tonturas e desmaios quando se levanta, ou se notar que os seus músculos ficam muito rígidos ou se agitam violentamente. Estes podem ser sintomas de “hiperpirexia emergente da interrupção”. Para mais informação, ver secção 4.

**Fale com o seu médico ou farmacêutico** antes de utilizar Inbrija se tiver, tiver tido ou desenvolver:

- asma, dificuldades respiratórias como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou outras doenças pulmonares de longa duração ou problemas respiratórios;
- qualquer forma de doença mental grave como psicose;
- ataque cardíaco ou problemas do batimento cardíaco. O seu médico irá vigiá-lo atentamente durante o início do tratamento;
- uma úlcera no estômago ou nos intestinos;
- uma doença ocular denominada glaucoma, uma vez que a pressão nos seus olhos pode ter de ser vigiada;
- problemas de rins graves;
- problemas de fígado graves.

Se não tiver a certeza se algum dos pontos anteriores se aplica a si, fale com seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Inbrija.

**Fale com o seu médico ou farmacêutico** se desenvolver qualquer um dos sintomas seguintes enquanto estiver a utilizar Inbrija:

- **ataques de sono súbitos** ou por vezes sentir-se muito sonolento;
- **alterações ou agravamento do seu estado mental**, que podem ser graves, tais como comportamento psicótico e comportamento suicida;
- **alucinações**, juntamente com confusão, incapacidade de dormir e sonhos excessivos. Pensamentos anormais, incluindo ansiedade, depressão, agitação, paranoia, alucinações ou desorientação, comportamento agressivo e delírios;
- agravamento de quaisquer **sintomas respiratórios** ou **infeção respiratória**;
- **impulsos ou desejos irresistíveis** de se comportar de formas que não são normais para si ou não conseguir resistir ao impulso, compulsão ou tentação de efetuar determinadas atividades que podem ser prejudiciais para si ou para os outros. Estes comportamentos chamam-se perturbações do controlo dos impulsos e podem incluir o vício do jogo, ingestão excessiva de comida, compras excessivas ou um instinto sexual anormalmente elevado ou um aumento dos pensamentos e sensações de natureza sexual. **O seu médico pode necessitar de rever os seus tratamentos.**
- **movimentos corporais anormais novos** ou aumento dos mesmos (discinesia);
- **sentir tonturas ao levantar-se** (tensão arterial baixa);
- **melanoma** (um tipo de cancro da pele) ou saliências ou sinais suspeitos na pele.

Se tiver de fazer uma cirurgia, informe o seu médico de que está a utilizar Inbrija.

## **Exames**

Pode ter de fazer exames ao(s) seu(s) coração, fígado, rins e glóbulos sanguíneos durante o tratamento prolongado com os seus medicamentos. Se tiver de fazer análises ao sangue ou à urina, informe o seu médico ou enfermeiro de que está a tomar Inbrija. Isto deve-se ao facto de o medicamento poder afetar os resultados de algumas análises.

## **Crianças e adolescentes**

A utilização de Inbrija não é recomendada em doentes com menos de 18 anos de idade.

## **Outros medicamentos e Inbrija**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de outros medicamentos poderem afetar o modo de atuação de Inbrija.

**Não utilize** Inbrija se tiver tomado medicamentos denominados inibidores não-seletivos da MAO para o tratamento da depressão nos últimos 14 dias. Estes medicamentos incluem isocarboxazida e fenelzina. Se isto se aplicar a si, não tome Inbrija e consulte o seu médico ou farmacêutico.

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar:

- medicamentos para a sua doença de Parkinson chamados inibidores seletivos da MAO, tais como rasagilina, selegilina e safinamida, inibidores da COMT, tais como entacapona, tolcapona e opicapona, ou anticolinérgicos, tais como orfenadrina e triexifenidilo;
- medicamentos para doenças mentais, incluindo esquizofrenia, tais como bemperidol, haloperidol, risperidona, clorpromacina, decanoato de flufenazina, fenotiazina, butirofenona ou trifluoperazina;
- metoclopramida para o tratamento de náuseas;
- isoniazida, um antibiótico para o tratamento da tuberculose;
- medicamentos para o tratamento de tensão arterial elevada, uma vez que a dose pode ter de ser ajustada;
- medicamentos para a depressão chamados antidepressivos tricíclicos, tais como clomipramina, desipramina ou doxepina;
- amantadina para tratar gripe ou a sua doença de Parkinson.

**Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

O tratamento com Inbrija não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção.

As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Inbrija.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**

Inbrija pode provocar **sonolência excessiva, tonturas e ataques de sono súbitos**. Se isso acontecer, **não** conduza nem utilize ferramentas ou máquinas. Deve ter a certeza de que não tem ataques de sono súbitos, tonturas e sonolência antes de voltar a conduzir ou utilizar máquinas. Pode colocar-se a si ou a outras pessoas em risco de lesão grave ou morte.

### 3. Como utilizar Inbrija

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Antes de iniciar Inbrija, tem de estar a tomar regularmente um tratamento para a doença de Parkinson que combine o chamado inibidor da dopa-descarboxilase com levodopa.

A dose recomendada de Inbrija é de **2 cápsulas** para tratar cada período OFF. Não utilize mais do que 2 cápsulas para cada período OFF. Poderá utilizar 2 cápsulas até cinco vezes ao dia.

**A dose máxima de Inbrija é 10 cápsulas por dia.**

**Informação importante antes de utilizar Inbrija:**

- **As cápsulas de Inbrija não podem ser engolidas.**
- Este medicamento destina-se **apenas a utilização por inalação**.
- As cápsulas só podem ser removidas da embalagem blister imediatamente antes da utilização.
- Devem ser inaladas duas cápsulas do medicamento para obter a dose completa.
- O medicamento só deve ser utilizado com o dispositivo inalador de Inbrija.
- Quando abre uma nova embalagem exterior, utilize sempre o inalador novo fornecido.
- O seu médico ou farmacêutico mostrar-lhe-á como deve utilizar o seu medicamento corretamente.

Consulte as “**Instruções de utilização**” no final deste folheto para obter informação mais detalhada sobre como utilizar o medicamento com o inalador fornecido.

#### **Se utilizar mais Inbrija do que deveria**

Se utilizar mais Inbrija do que deveria (ou alguém tiver engolido Inbrija accidentalmente) **procure imediatamente ajuda médica**. Pode sentir-se confuso ou agitado e o seu batimento cardíaco pode ser mais lento ou mais rápido do que o normal.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Inbrija**

Utilize Inbrija apenas durante um período OFF. Se o período OFF tiver passado, não utilize Inbrija até ao próximo período OFF.

#### **Se parar de utilizar Inbrija**

Não pare de utilizar Inbrija sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Obtenha ajuda médica urgente se tiver** um edema alérgico com sintomas que incluem urticária (erupção na pele), prurido, erupção, inchaço da face, lábios, língua ou garganta. Isto poderá provocar dificuldades respiratórias ou ao engolir.

**Obtenha ajuda médica urgente se** os seus músculos ficarem muito rígidos ou se agitarem violentamente, se tiver tremores, agitação, confusão, febre, pulsação rápida ou grandes flutuações na tensão arterial. Estes podem ser sintomas de síndrome neuroléptica maligna (SNM, uma reação rara grave a medicamentos utilizados para tratar doenças do sistema nervoso central) ou rabdomiólise (uma doença muscular rara grave).

**Obtenha ajuda médica urgente se tiver** uma hemorragia no estômago ou intestinos, o que poderá ser observado como sangue nas fezes ou fezes escurecidas.

Com este medicamento podem acontecer os seguintes efeitos indesejáveis:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- tosse

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- movimentos corporais anormais novos ou aumento dos mesmos (discinesia);
- infecções no nariz, seios nasais, garganta ou pulmões;
- alteração na cor do seu muco;
- alterações na cor do muco nasal (ou seja, não é transparente);
- irritação da garganta ou comichão na garganta;
- sentir-se mal (náuseas); vómitos;
- ter tendência para quedas.

**Outros efeitos indesejáveis que pode apresentar e dos quais se desconhece a frequência incluem:**

- sensação de asfixia associada ao impacto do pó do fármaco na parte posterior da garganta, imediatamente após o uso;
- cancro da pele;

- falta de glóbulos vermelhos, apresentando palidez e cansaço; ter maior tendência para infecções devido à falta de glóbulos brancos; falta de plaquetas sanguíneas, o que pode provocar nódoas negras e tendência para hemorragia;
- diminuição do apetite;
- confusão; alucinações; depressão; ansiedade; pesadelos; incapacidade de dormir; pensamentos e percepções anormais, perder o contacto com a realidade; sentir-se agitado; suicida; estar desorientado; sensação exagerada de felicidade; aumento da libido; ranger os dentes; sentir-se paranoico e delirante;
- distúrbio dos movimentos no qual os músculos da pessoa se contraem de forma incontrolável; alterações súbitas e por vezes imprevistas nos sintomas, devido ao regresso dos sintomas da doença de Parkinson; sonolência; tonturas; agravamento da doença de Parkinson; sensação de formigueiro; dor de cabeça; tremores; convulsões; adormecimento súbito; síndrome das pernas inquietas; ataxia (distúrbio que afeta a coordenação, o equilíbrio e a fala); alterações no paladar; perturbações mentais que afetam a aprendizagem, a percepção e a resolução de problemas; síndrome de Horner (uma doença ocular); demência;
- visão desfocada; visão dupla; dilatação das pupilas; revirar prolongado dos olhos para cima; encerramento involuntário das pálpebras;
- problemas de coração, um batimento cardíaco notavelmente rápido, forte ou irregular;
- tensão arterial baixa logo após o levantar; tensão arterial elevada; desmaios; coágulo de sangue numa veia; afrontamentos;
- falta de ar; dificuldade em respirar; dificuldade em falar; soluços;
- dores de estômago; obstipação (prisão de ventre); diarreia; boca seca; hemorragia no estômago e intestinos; úlcera no estômago; dificuldade em engolir; indigestão; sensação de ardor na boca; flatulência (libertação de gases com mais frequência); alteração na cor da saliva; mais saliva do que o normal;
- inchaço da face, dos lábios, da língua, dos membros e genitais; transpiração excessiva; erupção na pele; comichão grave na pele; condição denominada púrpura de Henoch-Schoenlein, cujos sintomas incluem uma erupção na pele com manchas roxas; reação alérgica que provoca uma erupção na pele com vergões redondos e vermelhos na pele que provocam comichão intensa; perda de cabelo; alteração na cor da transpiração;
- espasmos musculares; contratura da musculatura maxilar;
- dificuldade em esvaziar a bexiga; cor anormal da urina; perda do controlo da bexiga;
- ereção dolorosa e anormalmente prolongada;
- inchaço das partes inferiores das pernas; sensação de fraqueza e sem energia; sensação de cansaço; falta de energia; dificuldade em andar; dor no peito;
- resultados de análises ao sangue anormais; perda de peso; aumento de peso.

Pode igualmente sentir os seguintes efeitos indesejáveis:

- incapacidade de resistir ao impulso de efetuar um ato que pode ser prejudicial e que pode incluir:
  - forte impulso para jogar excessivamente, apesar de graves consequências pessoais ou familiares;
  - interesse e comportamento sexuais alterados ou aumentados significativamente preocupantes para si e para os outros, por exemplo, instinto sexual aumentado;
  - compras ou gastos excessivos incontroláveis;
  - ingestão excessiva (comer grandes quantidades de alimentos num curto período de tempo) ou ingestão compulsiva (comer mais do que o normal e mais do que o necessário para satisfazer o apetite) de alimentos.

**Informe o seu médico se notar qualquer um destes comportamentos. Serão discutidas formas de controlar ou reduzir os sintomas.**

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Inbrija

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso nos blisters e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade e remover apenas imediatamente antes da utilização.

Não utilize cápsulas que aparentem estar esmagadas, danificadas ou húmidas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Inbrija

- A substância ativa é a levodopa. Cada cápsula contém 42 mg de levodopa. Cada dose que sai do aplicador bucal do inalador (dose administrada) é de 33 mg de levodopa.
- Os outros componentes do pó e da cápsula são palmitato de colfoscerilo (DPPC), cloreto de sódio, hipromelose, dióxido de titânio (E 171), carragenina, cloreto de potássio, cera de carnaúba, amido de milho, goma laca, óxido de ferro preto (E 172), propilenoglicol e hidróxido de potássio.

### Qual o aspeto de Inbrija e conteúdo da embalagem

Inbrija pó para inalação, cápsulas, consiste num pó branco para inalação introduzido em cápsulas opacas brancas com “A42” impresso a preto na cabeça da cápsula e duas bandas pretas impressas no corpo da cápsula.

Nesta embalagem encontrará um inalador e blisters descoláveis, contendo cada um 4 cápsulas.

Apresentações:

- uma embalagem exterior contendo 16 cápsulas (4 tiras blister) e um inalador
- uma embalagem exterior contendo 32 cápsulas (8 tiras blister) e um inalador
- uma embalagem exterior contendo 60 cápsulas (15 tiras blister) e um inalador
- uma embalagem exterior contendo 92 cápsulas (23 tiras blister) e um inalador

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Alemanha

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Merz Therapeutics Benelux B.V.  
Bredaseweg 63  
4844 CK Terheijden  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande  
Tél/Tel: +31 (0) 762057088

**Lietuva**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Vokietija  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**България**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Германия  
Тел.: +49 (0) 69 15 03 0

**Luxembourg/Luxemburg**

Merz Therapeutics Benelux B.V.  
Bredaseweg 63  
4844 CK Terheijden  
Pays-Bas/Niederlande  
Tél/Tel: +31 (0) 762057088

**Česká republika**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Německo  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Magyarország**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Németország  
Tel.: +49 (0) 69 15 03 0

**Danmark**

Merz Therapeutics Nordics AB  
Gustav III:s Boulevard 32  
169 73 Solna  
Sverige  
Tlf.: +46 8 368000

**Malta**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Germanja  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Deutschland**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Nederland**

Merz Therapeutics Benelux B.V.  
Bredaseweg 63  
4844 CK Terheijden  
Nederland  
Tel: +31 (0) 762057088

**Eesti**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Saksamaa  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Norge**

Merz Therapeutics Nordics AB  
Gustav III:s Boulevard 32  
169 73 Solna  
Sverige  
Tlf: +46 8 368000

**Ελλάδα**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Γερμανία  
Τηλ: +49 (0) 69 15 03 0

**Österreich**

Merz Pharma Austria GmbH  
Guglgasse 17  
1110 Wien  
Tel: +43 (0) 1 865 88 95

**España**

Esteve Pharmaceuticals S.A.  
Passeig de la Zona Franca, 109, planta 4  
08038 Barcelona  
España  
Tel: +34 93 446 60 00

**France**

Merz Pharma France  
Tour EQHO  
2, Avenue Gambetta  
92400 Courbevoie  
Tél: +33 1 47 29 16 77

**Hrvatska**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Ireland**

Merz Pharma UK Ltd.  
Suite B, Breakspear Park, Breakspear Way  
Hemel Hempstead  
Hertfordshire  
HP2 4TZ  
United Kingdom  
Tel: +44 (0) 208 236 0000

**Ísland**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Italia**

Merz Pharma Italia Srl  
Via Fabio Filzi 25 A  
20124 Milan  
Tel: +39 02 66 989 111

**Κύπρος**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Γερμανία  
Τηλ: +49 (0) 69 15 03 0

**Polska**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Niemcy  
Tel.: +49 (0) 69 15 03 0

**Portugal**

Merz Therapeutics Iberia S.L.  
Avenida de Bruselas 6  
28108 Alcobendas Madrid  
Espanha  
Tel: +34 91 117 8917

**România**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Slovenija**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Slovenská republika**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 69 15 03 0

**Suomi/Finland**

Merz Therapeutics Nordics AB  
Gustav III:s Boulevard 32  
169 73 Solna  
Ruotsi  
Puh/Tel: +46 8 368000

**Sverige**

Merz Therapeutics Nordics AB  
Gustav III:s Boulevard 32  
169 73 Solna  
Tel: +46 8 368000

**Latvija**

Merz Therapeutics GmbH  
Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Γερμανία  
Τηλ: +49 (0) 69 15 03 0

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

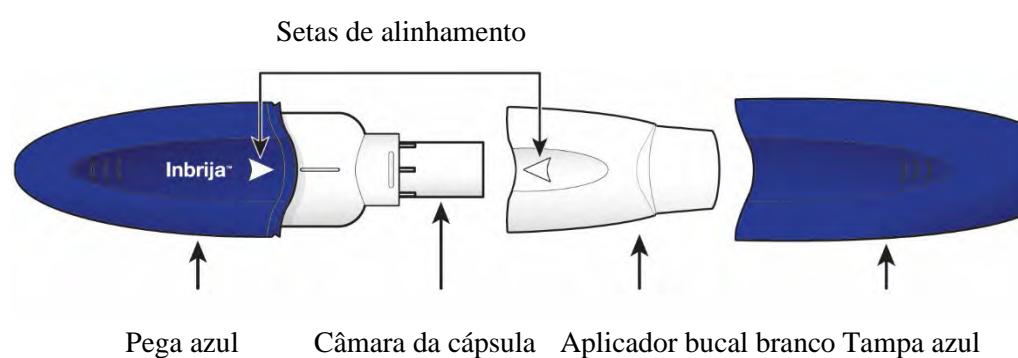
## **Instruções de utilização:**

**Leia estas instruções antes de começar a utilizar Inbrija.**

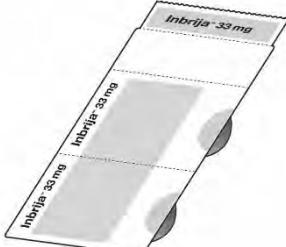
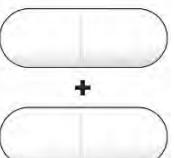
### **Visão geral**

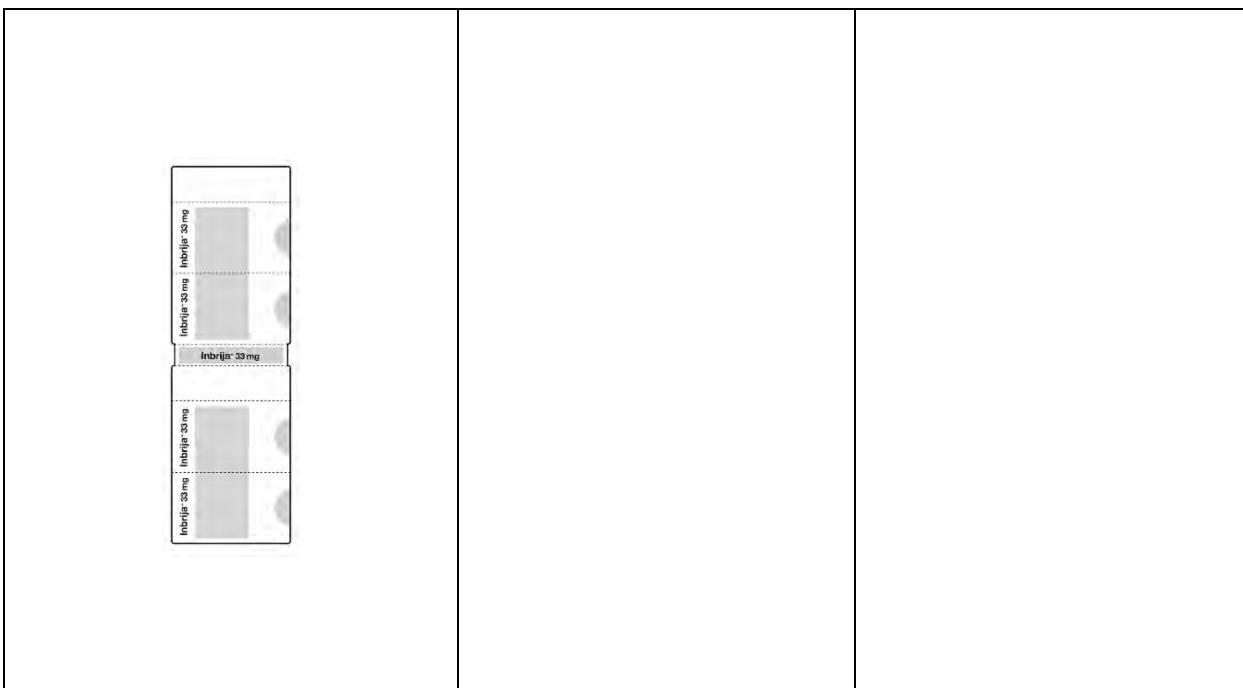
- Certifique-se de que as suas mãos estão limpas e secas quando utiliza o inalador e as cápsulas.
- Retire as cápsulas do blister apenas imediatamente antes da utilização.
- A dose completa é de 2 cápsulas tomadas uma a seguir à outra.
- Insira 1 cápsula no inalador de Inbrija, feche bem os lábios à volta do aplicador bucal, depois inspire (inale) e sustenha essa respiração durante 5 segundos. Deve ouvir a cápsula “girar”. Em seguida, retire a cápsula utilizada e insira uma segunda cápsula no inalador. Feche bem os lábios à volta do aplicador bucal e inspire, voltando a sustar a respiração durante 5 segundos.
- Deve inalar os conteúdos da segunda cápsula dentro de 10 minutos em relação à primeira.
- Não insira 2 cápsulas ao mesmo tempo.
- Elimine todas as cápsulas utilizadas imediatamente após a utilização.
- Elimine o inalador depois de terem acabado todas as cápsulas da embalagem exterior.

### **Partes do seu inalador de Inbrija**



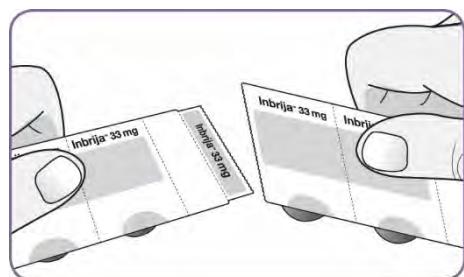
### **Cápsulas**

Cada embalagem exterior inclui blisters de 4 cápsulas.	Prepare e utilize um total de 2 cápsulas.  Utilize uma cápsula de cada vez.  	Dose completa = 2 cápsulas.  
--	--	--



## Preparar a dose

### Passo 1: Reunir os materiais



Encontre uma superfície limpa e seca.

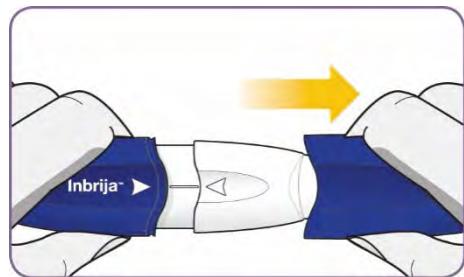
Certifique-se de que as suas mãos estão limpas e secas.

Pegue no inalador e na tira de cápsulas.

Rasgue a embalagem de 2 cápsulas.

**Uma dose completa compreende 2 cápsulas.**

### Passo 2: Retirar a tampa azul do inalador



Puxe a tampa a direito para fora.

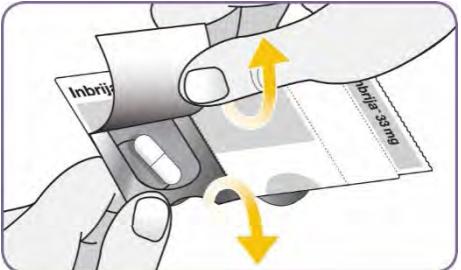
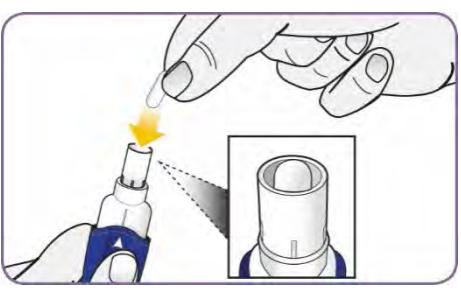
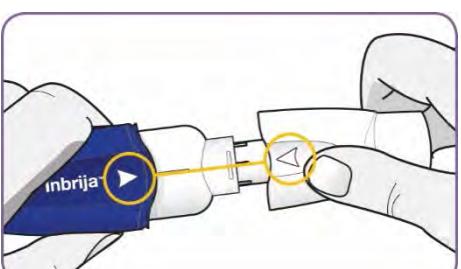
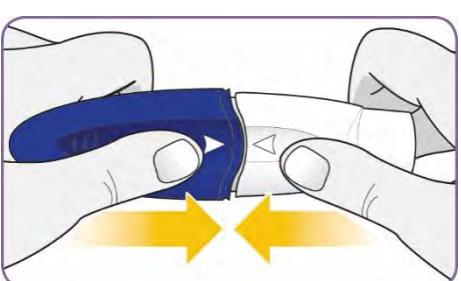
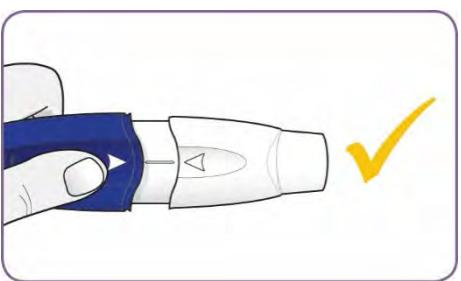
Coloque a tampa de lado. Necessitará dela mais tarde para guardar o inalador.

### Passo 3: Rodar e puxar o aplicador bucal branco para fora



Rode e puxe o aplicador bucal para fora para o separar da pega.

Coloque o aplicador bucal e o inalador sobre uma superfície limpa e seca.

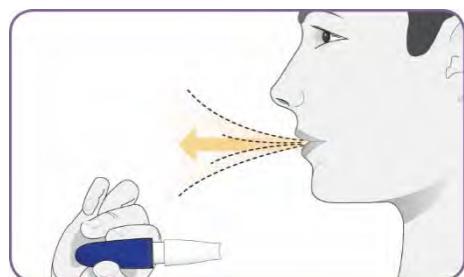
<b>Passo 4: Retirar 1 cápsula da embalagem</b> 	<p>Descole cuidadosamente a folha e retire 1 cápsula.</p> <p>Retire apenas 1 cápsula de cada vez, e apenas antes de a utilizar.</p> <p>Não utilize cápsulas que aparentem estar esmagadas, danificadas ou húmidas. Elimine-as e obtenha cápsulas novas.</p>
<b>Passo 5: Inserir a cápsula</b> 	<p>Segure no inalador pela pega mantendo-o na vertical.</p> <p>Insira 1 cápsula na abertura da câmara da cápsula.</p> <p>Não insira 2 cápsulas ao mesmo tempo.</p>
<b>Passo 6: Encaixar o aplicador bucal branco</b>	
<b>Alinhar as setas do aplicador bucal e da pega</b> 	<p>Alinhe as setas brancas existentes na pega e no aplicador bucal.</p>
<b>Comprimir o aplicador bucal apenas uma vez</b> 	<p>Pressione o aplicador bucal e a pega conjuntamente com firmeza até ouvir um clique. Deste modo, a cápsula é punctionada.</p> <p><b>Não pressione a pega e o aplicador bucal conjuntamente mais do que uma vez.</b></p>
<b>Libertar o aplicador bucal</b> 	<p>Liberte o aplicador bucal. O aplicador bucal retorna à posição inicial e permanecerá encaixado.</p>
O seu inalador está agora pronto a usar.	

Não pressione a pega e o aplicador bucal conjuntamente mais do que uma vez. Isso pode danificar a cápsula, podendo fazer com que não receba a dose completa. Se isso acontecer, recomece no passo 4 utilizando uma cápsula nova.

Certifique-se de que o aplicador bucal está encaixado com firmeza e que não cai antes de passar ao passo 7.

#### Tomar a dose

##### Passo 7: Afastar o inalador e expirar



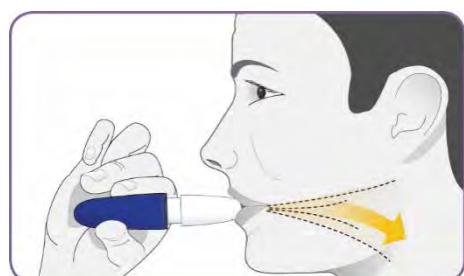
Sente-se ou fique em pé com a cabeça e o peito direitos.

Mantenha o inalador nivelado e afastado da boca.

Expirre completamente.

Não respire para dentro do aplicador bucal.

##### Passo 8: Inspirar profundamente para inalar o pó



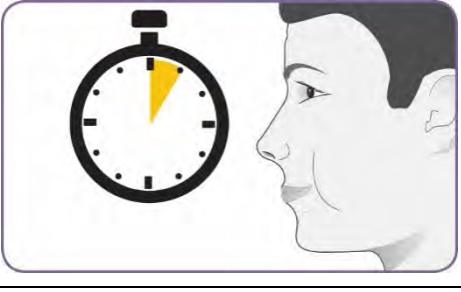
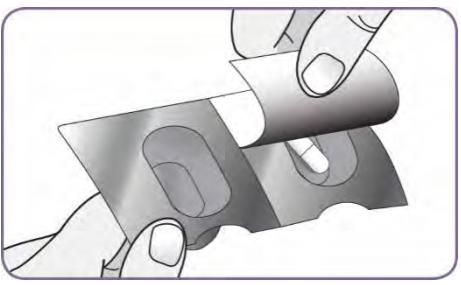
Enquanto mantém o inalador nivelado, feche bem os lábios à volta do aplicador bucal.

**Inspire profunda e confortavelmente até sentir os pulmões cheios. Isso normalmente demora uns segundos.**

À medida que inspira, ouvirá e sentirá a cápsula “girar” (rodar). A rotação significa que o inalador está a funcionar e está a receber o seu medicamento.

Se tossir ou interromper a dose, recomece no início do passo 7 utilizando a mesma cápsula.

**Importante:** Se não ouvir ou sentir a cápsula “girar” enquanto inala, poderá ter de fazer uma inspiração mais profunda e mais longa ou limpar o aplicador bucal (Não enxagüe o aplicador bucal nem molhe o inalador). Consulte o Passo 13 – Limpar o aplicador bucal. Recomece no início do passo 7 utilizando a mesma cápsula.

<p><b>Passo 9: Suster a respiração durante 5 segundos, depois expirar</b></p> 	<p>Retire o inalador da boca e sustenha a respiração durante 5 segundos.</p> <p>Em seguida, expire.</p>
<p><b>Passo 10: Retirar a cápsula do inalador</b></p> <p><b>Rodar e puxar o aplicador bucal para fora</b></p> 	<p>Rode e puxe o aplicador bucal para fora.</p>
<p><b>Retirar a cápsula utilizada</b></p> 	<p>Retire a cápsula utilizada.</p>
<p><b>Passo 11: Administrar 2.ª cápsula</b></p> 	<p>Repita os passos 4 a 10 com a segunda cápsula para terminar a dose completa.</p> <p><b>Deve inalar os conteúdos da segunda cápsula dentro de 10 minutos em relação à primeira.</b></p>
<p><b>Eliminar e conservar</b></p> <p><b>Passo 12: Eliminar as cápsulas utilizadas</b></p> 	<p>Elimine as cápsulas utilizadas de acordo com os requisitos locais.</p>

### **Passo 13: Limpar o aplicador bucal**

É normal que permaneça algum pó no ou sobre o inalador. Para evitar a acumulação de pó, limpe o pó dos orifícios do aplicador bucal com um movimento circular utilizando um cotonete de algodão novo e seco, conforme necessário.

#### **Limpar os orifícios da extremidade superior do aplicador bucal**



Limpe os orifícios da extremidade superior do aplicador bucal.

#### **Limpar os orifícios da extremidade inferior do aplicador bucal**



Limpe os orifícios da extremidade inferior do aplicador bucal.

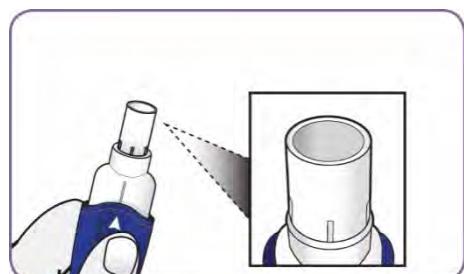
Poderá também utilizar um lenço seco para limpar o exterior do aplicador bucal, conforme necessário.

**Não limpe nenhuma das outras partes do inalador.**

**Não enxagúe o aplicador bucal nem molhe o inalador.**

### **Passo 14: Guardar o inalador**

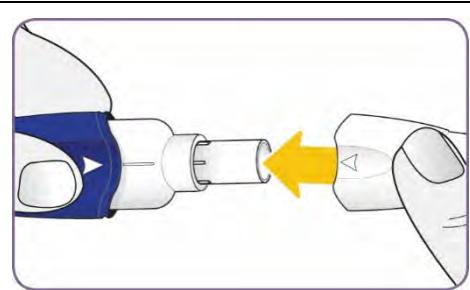
#### **Assegurar que não existem cápsulas no inalador**



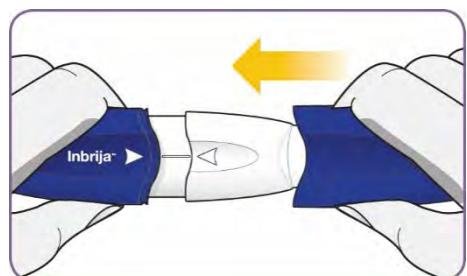
Assegure que não existem cápsulas no inalador antes de o guardar.

#### **Encaixar o aplicador bucal**

Encaixe o aplicador bucal na pega empurrando-o até ouvir um clique.

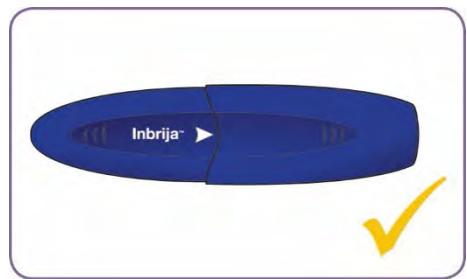


#### Encaixar a tampa



Encaixe a tampa sobre o aplicador bucal.

#### Pronto para guardar



O seu inalador está agora pronto para ser guardado.

#### Limpar o inalador

- É normal que algum pó permaneça no ou sobre o inalador.
- Para evitar a acumulação de pó, limpe o pó dos orifícios do aplicador bucal com um movimento circular utilizando um cotonete de algodão novo e seco, conforme necessário.
- Poderá também utilizar um lenço seco para limpar o interior ou exterior do aplicador bucal do inalador.
- **Não limpe nenhuma das outras partes do inalador. Não enxagüe o aplicador bucal nem molhe o inalador.**