

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADASUVE 4,5 mg pulbere unidoză de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare inhalator cu doză unică conține loxapină 5 mg și eliberează 4,5 mg loxapină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat (pulbere de inhalat).

Dispozitiv alb cu o piesă bucală la un capăt și cu o clapetă care iese în afară la celălalt capăt.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ADASUVE este indicat în controlul rapid al agitației ușoare până la moderate la pacienții adulți cu schizofrenie sau tulburare bipolară. Pacienților trebuie să li se administreze tratament corespunzător imediat după controlul simptomelor agitației acute.

4.2 Doze și mod de administrare

ADASUVE trebuie administrat **numai** în mediu spitalicesc, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății.

Tratamentul cu bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată trebuie să fie disponibil pentru tratarea posibilelor reacții adverse respiratorii severe (bronhospasm).

Doze

Doza inițială recomandată de ADASUVE este de 9,1 mg. În cazul în care este necesară o a doua doză, aceasta poate fi administrată după 2 ore. Nu trebuie administrate mai mult de două doze.

În cazul în care doza de 9,1 mg nu a fost tolerată anterior de pacient sau dacă medicul hotărăște că este mai potrivit să fie administrată o doză mai mică poate fi administrată o doză de 4,5 mg .

Pacientul trebuie ținut sub observație în prima oră după fiecare doză pentru semne și simptome de bronhospasm.

Vârșnici

Siguranța și eficacitatea ADASUVE la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiența renală și/sau hepatică

ADASUVE nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Nu sunt disponibile date.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ADASUVE la copii (cu vârsta mai mică de 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare inhalatorie. Medicamentul este ambalat într-o pungă închisă ermetic. Important: medicamentul trebuie păstrat în pungă până la utilizare.

Când este necesar, medicamentul se scoate din pungă. După tragerea clapetei, se va aprinde un indicator luminos verde care indică faptul că medicamentul este pregătit pentru utilizare (NOTĂ: medicamentul trebuie utilizat în decurs de 15 minute de la tragerea clapetei). Pentru eliberarea medicamentului, pacientul inhalează prin piesa bucală inspirând adânc și constant. După finalizarea inhalării, pacientul scoate piesa bucală din gură și își ține respirația pentru scurt timp. Medicamentul a fost eliberat atunci când se stinge indicatorul luminos verde. Exteriorul dispozitivului se poate încălzi în cursul utilizării. Acest lucru este normal.

Pentru instrucțiuni complete privind modul de utilizare al ADASUVE, vezi punctul cu informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății din prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la amoxapină.

Pacienți care prezintă semne/simptome respiratorii acute (de exemplu, wheezing) sau afecțiuni active ale căilor respiratorii [cum sunt pacienții cu astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)] (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea corectă a inhalatorului pentru ADASUVE este importantă pentru administrarea dozei complete de loxapină.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că pacientul va utiliza inhalatorul în mod corespunzător.

Este posibil ca ADASUVE să aibă eficacitate limitată când pacienții se află sub administrarea concomitentă a altor medicamente, în general alte antipsihotice.

Bronhospasm

În studiile clinice controlate cu placebo la pacienți cu astm bronșic sau BPOC, bronhospasmul a fost observat foarte frecvent. Când a apărut, acesta a fost raportat de obicei în decurs de 25 de minute după administrarea dozei. În consecință, pacienții cărora li se administrează ADASUVE trebuie să fie supravegheați în mod corespunzător după administrarea dozei. ADASUVE nu a fost analizat la pacienții cu alte forme de afecțiuni pulmonare. În cazul în care bronhospasmul apare după tratamentul cu ADASUVE, acesta poate fi tratat cu un bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată, de exemplu salbutamol (vezi pct. 4.2 și 4.8). ADASUVE nu trebuie readministrat la pacienții care dezvoltă orice semne/simptome respiratorii (vezi pct. 4.3).

Hipoventilație

Având în vedere că loxapina are efecte în principal la nivelul sistemului nervos central (SNC), ADASUVE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu probleme respiratorii, cum sunt pacienții hipovigilenți sau cei cu deprimare a SNC din cauza alcoolului etilic sau altor medicamente care acționează la nivel central, de exemplu, anxiolitice, majoritatea antipsihoticelor, hipnotice, opiacee etc. (vezi pct. 4.5).

Pacienți vârstnici cu psihoză asociată cu demență

ADASUVE nu a fost studiat la pacienții vârstnici, inclusiv la cei cu psihoză asociată cu demența. Studiile clinice cu medicamente antipsihotice, atât atipice, cât și convenționale, au demonstrat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză asociată cu demență, comparativ cu placebo. ADASUVE nu este indicat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată cu demență.

Simptome extrapiramidale

Simptomele extrapiramidale (inclusiv distonia acută) sunt efecte de clasă cunoscute pentru antipsihotice. ADASUVE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente cunoscute de simptome extrapiramidale.

Dischinezie tardivă

În cazul în care apar semne și simptome de dischinezie tardivă la pacienții tratați cu loxapină, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Simptomele de dischinezie tardivă se pot agrava temporar sau pot apărea chiar și după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

Manifestările clinice ale SNM includ hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații ale tensiunii arteriale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creștere a creatinfosfokinazei, mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. În cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau dacă prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, tratamentul cu ADASUVE trebuie întrerupt.

Hipotensiune arterială

În studiile de scurtă durată (24 de ore) controlate cu placebo, s-a raportat hipotensiune arterială ușoară la pacienții agitați cărora li s-a administrat ADASUVE. Dacă un tratament vasopresor este necesar, este preferată noradrenalina sau fenilefrina. Adrenalina nu este recomandată având în vedere că stimularea beta-adrenergică poate să agraveze hipotensiunea arterială în condițiile blocadei alfa-adrenergice parțiale induse de loxapină (vezi pct. 4.5).

Tulburări cardiovasculare

Nu sunt disponibile date privind utilizarea ADASUVE la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare preexistente. ADASUVE este contraindicat la grupele de pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau anomalii de conducere), boală cerebrovasculară sau afecțiuni care pot predispuce pacienții la hipotensiune arterială (deshidratare, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive).

Interval QT

Prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QT nu pare să se asocieze cu administrarea dozelor unice și repetate de ADASUVE. Este necesară precauție când se administrează ADASUVE la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de interval QT prelungit precum și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT. Nu este cunoscut riscul potențial de prelungire a intervalului QTc din cauza interacțiunii cu medicamentele despre care se știe că prelungesc intervalul QTc.

Crize convulsive/convulsii

Loxapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive, având în vedere că această substanță scade pragul convulsivant. Au fost raportate crize convulsive la pacienții cărora li s-a

administrat loxapină pe cale orală la nivelul dozei de antipsihotic, acestea putând apărea la pacienții cu epilepsie chiar dacă se menține tratamentul cu medicamente anticonvulsivante de rutină (vezi pct. 4.5).

Activitate anticolinergică

Datorită acțiunii anticolinergice, ADASUVE trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom sau care prezintă o tendință de retenție urinară, în special la administrarea concomitentă a unui medicament antiparkinsonian de tip anticolinergic.

Intoxicație sau boală fizică (delir)

Siguranța și eficacitatea ADASUVE nu au fost evaluate la pacienții cu agitație datorată intoxicației sau bolii fizice (delir). ADASUVE trebuie administrat cu precauție la pacienții intoxicați sau care delirează (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a benzodiazepinelor sau a altor hipnosedative sau medicamente cu efect depresor asupra respirației se poate asocia cu sedarea excesivă și deprimarea respiratorie sau insuficiența respiratorie. În cazul în care tratamentul cu benzodiazepină este considerat necesar în asociere cu loxapina, pacienții trebuie monitorizați pentru sedare excesivă și pentru hipotensiune ortostatică.

Într-un studiu în care s-a administrat loxapină pe cale inhalatorie în combinație cu 1 mg lorazepam intramuscular nu s-au evidențiat efecte semnificative asupra frecvenței respiratorii, pulsoximetriei, tensiunii arteriale sau frecvenței cardiace, comparativ cu fiecare medicament administrat în monoterapie. Nu au fost studiate doze mai mari de lorazepam. Efectele administrării combinației asupra sedării par să fie aditive.

Potențialul ADASUVE de a influența modul de acțiune al altor medicamente

Nu se anticipează ca loxapina să determine interacțiuni farmacocinetice importante din punct de vedere clinic cu medicamente care sunt fie metabolizate de izoenzimele citocromului P-450 (CYP450), fie glucuronate de uridin-5'-difosfat-glucuronozil-transferazele umane (UGT).

Se recomandă precauție dacă loxapina este administrată concomitent cu alte medicamente despre care se știe că scad pragul convulsivant, de exemplu, fenotiazine sau butirofenone, clozapină, antidepressive triciclice sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), tramadol, meflochină (vezi pct. 4.4).

Studiile *in vitro* au indicat faptul că loxapina nu era un substrat pentru glicoproteina- P (P-gp), însă inhibă P-gp. Cu toate acestea, la concentrații terapeutice, nu se preconizează inhibarea transportului mediat de P-gp al altor medicamente într-un mod semnificativ din punct de vedere clinic.

Având în vedere efectele principale ale loxapinei asupra SNC, ADASUVE trebuie administrat cu precauție în asociere cu alcool etilic sau alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu, anxiolitice, majoritatea antipsihoticelor, hipnotice, opiacee etc. Nu s-a evaluat utilizarea loxapinei la pacienții care prezintă intoxicație cu alcool etilic sau medicamente (medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală sau ilicite). Loxapina poate provoca deprimare respiratorie severă dacă este asociată cu alte deprimante ale SNC (vezi pct. 4.4).

Potențialul altor medicamente de a influența ADASUVE

Loxapina este un substrat pentru flavin- monooxigenaze (FMO) și pentru o serie de izoenzime CYP450 (vezi pct. 5.2). Prin urmare, riscul interacțiunilor metabolice cauzate de un efect asupra unei izoforme individuale este limitat. Este necesară prudență la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu alte medicamente care sunt fie inhibitoare, fie inductoare ale acestor enzime, în special dacă se cunoaște faptul că medicamentul administrat concomitent inhibă sau induce o serie de enzime implicate în metabolizarea loxapinei. Aceste medicamente pot modifica eficacitatea și siguranța ADASUVE în mod neregulat. În cazul

în care este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori ai CYP1A2 (de exemplu, fluvoxamină, ciprofloxacina, enoxacina, propranolol și refecoxib).

Adrenalină

Administrarea concomitentă de loxapină și adrenalină poate agrava hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Copiii nou-născuți expuși în mod repetat la antipsihotice în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse, printre care simptome extrapiramidale și/sau de sevraj, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentație. Prin urmare, trebuie avută în vedere monitorizarea nou-născuților. ADASUVE se administrează în timpul sarcinii numai în cazul în care beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Gradul de excreție al loxapinei sau al metaboliților acesteia în laptele uman nu este cunoscut. Cu toate acestea, s-a demonstrat că loxapina și metaboliții acesteia au fost transportați în lapte la cățelele aflate în perioada de lactație. Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze timp de 48 de ore după administrarea loxapinei și să arunce laptele produs în această perioadă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date specifice administrării loxapinei la om în ceea ce privește fertilitatea. Se cunoaște faptul că tratamentul îndelungat cu antipsihotice la om poate duce la pierderea libidoului și la amenoree. La femelele de șobolan, s-au observat efecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele loxapinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza potențialului de sedare/somnolență, oboseală sau amețală, pacienții nu trebuie să manevreze utilaje periculoase, inclusiv autovehicule, până când sunt siguri că loxapina nu i-a influențat negativ (vezi pct. 4.8). ADASUVE are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse din datele studiilor clinice se bazează pe două studii clinice de fază 3 și unul de fază 2A, de scurtă durată (24 de ore), controlate cu placebo, care au inclus 524 pacienți adulți cu agitație asociată schizofreniei (inclusiv 27 pacienți cu tulburare schizoafectivă) sau cu tulburare bipolară, tratați cu ADASUVE 4,5 mg (265 pacienți) sau cu ADASUVE 9,1 mg (259 pacienți).

În studiile efectuate la pacienți agitați, bronhospasmul a fost raportat ca fiind puțin frecvent, dar ca reacție adversă gravă, în timp ce la pacienții cu boală activă a căilor respiratorii, bronhospasmul a fost raportat ca fiind frecvent și necesitând deseori tratament cu bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată. Majoritatea reacțiilor adverse raportate în mod frecvent în timpul tratamentului cu ADASUVE au fost disgeuzie, sedare/somnolență și amețeli (amețelile au fost mult mai frecvente după tratamentul cu placebo decât după tratamentul cu loxapină).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1\ 000$); foarte rare ($<1/10\ 000$).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente: sedare/somnolență Frecvente: amețeli Mai puțin frecvente: distonie, dischinezie, crize oculogire, tremor, acatizie/neliniște
Tulburări vasculare Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente: iritație la nivelul gâtului Mai puțin frecvente: bronhospasm (inclusiv scurtare a respirației)
Tulburări gastrointestinale Foarte frecvente: disgeuzie Frecvente: xerostomie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente: fatigabilitate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Bronhospasm

În studiile de scurtă durată (24 de ore), controlate cu placebo, la pacienți cu agitație asociată schizofreniei sau tulburării bipolare, fără boală activă a căilor respiratorii, bronhospasmul (care include raportări de wheezing, scurtare a respirației sau tuse) a fost mai puțin frecvent la pacienții tratați cu ADASUVE. Totuși, în studiile clinice controlate cu placebo la pacienți cu astm bronșic persistent, ușor până la moderat sau BPOC moderată până la severă, reacțiile adverse de bronhospasm au fost raportate foarte frecvent. Majoritatea acestor evenimente s-au produs în decurs de 25 de minute de la administrare, au prezentat o severitate mică până la moderată și au putut fi atenuate cu un bronhodilatator administrat prin inhalare.

Reacții adverse observate la administrarea cronică a loxapinei pe cale orală

La administrarea cronică a loxapinei pe cale orală, reacțiile adverse raportate includ sedarea și somnolența, simptomele extrapiramidale (de exemplu, tremor, acatizie, rigiditate și distonie), efecte cardiovasculare (de exemplu, tahicardie, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, hipotensiune ortostatică, stare de confuzie și leșin) și efecte anticolinergice (de exemplu, uscăciune a ochilor, vedere încețoșată și retenție de urină).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu ADASUVE.

În cazul supradozajului accidental, semnele și simptomele vor depinde de numărul de unități luate și de toleranța individuală a pacientului. Așa cum ar fi de așteptat din acțiunile farmacologice ale loxapinei,

constatările clinice pot varia de la deprimarea ușoară a SNC și a sistemelor cardiovasculare până la hipotensiune arterială profundă, deprimare respiratorie și pierdere a conștienței (vezi pct. 4.4). Trebuie să se țină cont de posibilitatea apariției simptomelor extrapiramidale și/sau a crizelor convulsive. De asemenea, a fost raportată insuficiență renală în urma supradozajului oral al loxapinei.

Tratamentul supradozajului este în primul rând simptomatic și de susținere. Este de așteptat ca hipotensiunea arterială severă să răspundă la administrarea de noradrenalină sau fenilefrină. Adrenalina nu este recomandată întrucât utilizarea sa la pacienți cu blocare adrenergică parțială poate scădea și mai mult tensiunea arterială (vezi pct. 4.4 și 4.5). Reacțiile extrapiramidale severe trebuie tratate cu medicamente anticolinergice antiparkinsoniene sau cu clorhidrat de difenhidramină iar tratamentul anticonvulsivant trebuie inițiat în funcție de indicații. Printre măsurile suplimentare se numără oxigenul și administrarea intravenoasă de fluide.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, antipsihotice; codul ATC: N05AH01

Se propune ca eficacitatea loxapinei să fie mediată printr-un antagonism de afinitate mare al receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5-HT_{2A}. Loxapina se leagă de receptorii noradrenergici, histaminergici și colinergici, iar interacțiunea sa cu aceste sisteme poate influența spectrul efectelor sale farmacologice.

La câteva specii de animale au fost observate modificări ale nivelului de excitabilitate a zonelor de inhibiție subcorticale, asociate cu efecte de calmare și de suprimare a comportamentului agresiv.

Eficacitate clinică

În cele două studii de fază 3, au fost incluși pacienți care prezentau agitație acută având un nivel cel puțin moderat [cu scorul componentei de excitație (Excited Component - PEC) de 14 sau mai mare pe scala sindromului pozitiv și negativ (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS) (control redus al impulsurilor, stare de tensiune, ostilitate, necooperare și stare de agitație)]. Includerea în studiul 004-301 a necesitat un diagnostic de schizofrenie. Includerea în studiul 004-302 a necesitat un diagnostic de tulburare bipolară (episod maniacal comun sau mixt). Pacienții prezentau boală psihiatrică importantă și de lungă durată [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual de diagnostic și statistică a afecțiunilor mintale), ediția a 4-a (DSM-IV)], pe baza anilor de la diagnosticare și a spitalizărilor anterioare. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de placebo, ADASUVE 4,5 mg și ADASUVE 9,1 mg.

Vârsta medie a pacienților randomizați a fost de 43,1 ani în studiul 004-301 și de 40,8 ani în studiul 004-302: reprezentarea adulților tineri (cu vârsta între 18-25 de ani) a fost redusă (7,3%) în ambele studii. Reprezentarea femeilor în studiul privind schizofrenia a fost redusă (26,5%), iar în studiul 004-302 aproximativ jumătate dintre pacienți au fost bărbați (49,7%). Aproximativ 35% dintre pacienții cu schizofrenie utilizau concomitent antipsihotice la momentul administrării, în timp ce aproximativ 13% dintre pacienții cu tulburare bipolară utilizau aceste medicamente. În ambele studii de fază 3, o mare parte dintre pacienți erau fumători, aproximativ 82% dintre pacienții cu schizofrenie și 74% dintre pacienții cu tulburare bipolară fiind fumători la momentul efectuării studiilor.

După prima doză, în cazul în care agitația nu s-a redus suficient, s-a administrat o a doua doză după cel puțin 2 ore. A treia doză s-a administrat, dacă a fost necesar, la cel puțin 4 ore după doza 2. S-a administrat medicație de urgență (lorazepam intramuscular) dacă a fost necesar din punct de vedere medical. Criteriul principal a fost reprezentat de modificarea absolută a scorului PEC față de valoarea inițială la 2 ore de la administrarea dozei 1, pentru ambele doze de ADASUVE, în comparație cu placebo. Printre celelalte criterii s-au numărat pacienții care au răspuns la PEC și Impresia clinică globală a ameliorării (ICGA) la 2 ore după doza 1 și numărul total de pacienți pe grup cărora li s-au administrat 1, 2 sau 3 doze din medicația studiată, cu sau fără medicație de urgență. Pacienții care au răspuns au fost considerați pacienții cu o scădere $\geq 40\%$

față de valoarea inițială din scorul total PEC sau pacienții cu un scor ICGA de 1 (foarte mult ameliorat) sau 2 (mult ameliorat).

Scăderea agitației a fost evidentă la 10 minute după doza 1, la momentul primei evaluări, precum și la toate evaluările ulterioare în decursul perioadei de evaluare de 24 de ore, pentru ambele doze de 4,5 mg și de 9,1 mg, atât pentru pacienții cu schizofrenie, cât și pentru cei cu tulburare bipolară.

Examinarea subseturilor de populație (vârstă, rasă și sex) nu a identificat nicio diferențiere a răspunsurilor în funcție de aceste subgrupuri.

Pentru rezultatele principale, vezi tabelul de mai jos.

Rezultate principale ale studiilor pivot privind eficacitatea: comparații între ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg și placebo

	Studiu	004-301			004-302		
	Pacienți	Schizofrenie			Tulburare bipolară		
	Tratament	PBO	4,5 mg	9,1 mg	PBO	4,5 mg	9,1 mg
	N	115	116	112	105	104	105
Modificare PEC	Valoare inițială	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Modificare la 2 ore după doză	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
Pacienți cu răspuns PEC	la 30 min. după doză	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	2 ore după doză	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
Pacienți cu răspuns ICGA	% Pacienți cu răspuns ICGA	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Nr. de doze necesare	Una	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Două	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Trei	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Urgență	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

*= p<0,0001 ⁺= p<0,01

Pacienți cu răspuns PEC = $\geq 40\%$ modificare față de valoarea inițială PEC;

Pacienți cu răspuns ICGA = Scor 1 (foarte mult ameliorat) sau 2 (mult ameliorat)

PBO = placebo SD=Abatere standard

Într-un studiu de fază 2 de susținere cu doză unică, care a inclus un număr total de 129 pacienți cu schizofrenie și tulburare schizoafectivă, scăderea modificării PEC după 2 ore a fost de -5,0 pentru placebo, -6,7 pentru ADASUVE 4,5 mg și -8,6 (p<0,001) pentru ADASUVE 9,1 mg. A fost administrată medicație de urgență la 32,6%, 11,1% și, respectiv, 14,6 % dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADASUVE la subgrupa copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de 12 ani în tratamentul schizofreniei și la subgrupa de la naștere până la vârsta de 10 ani în tratamentul tulburării bipolare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADASUVE la subgrupa copii și adolescenți de la vârsta de 12 ani până la vârsta de 18 ani în

tratamentul schizofreniei și la subgrupa de la vârsta de 10 ani până la vârsta de 18 ani în tratamentul tulburării bipolare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrarea ADASUVE a rezultat în absorbția rapidă a loxapinei cu un timp mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) de 2 minute. Expunerea la loxapină în primele 2 ore de la administrare (ASC_{0-2h} , o măsură a expunerii timpurii care are relevanță pentru instalarea efectului terapeutic) a fost de 25,6 ng*h/ml pentru doza de 4,5 mg și de 66,7 ng*h/ml pentru doza de 9,1 mg la subiecți sănătoși.

Parametrii farmacocinetici ai loxapinei au fost determinați la pacienți aflați în regim de tratament cronic, stabil cu antipsihotice după administrarea de ADASUVE repetată la fiecare 4 ore, pentru un număr total de 3 doze (de 4,5 mg sau de 9,1 mg). Concentrațiile plasmatice maxime medii au fost similare după prima și a treia doză de ADASUVE, indicând o acumulare minimă pe parcursul intervalului dintre dozele administrate de 4 ore.

Distribuție

Loxapina este eliminată rapid din plasmă și distribuită în țesuturi. Studiile la animale după administrarea orală sugerează o distribuție preferențială inițială în plămâni, creier, splină, inimă și rinichi. Loxapina se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție de 96,6%.

Metabolizare

Loxapina este metabolizată preponderent la nivelul ficatului, cu formarea de metaboliți multipli. Principalele căi de metabolizare includ hidroxilarea cu formarea 8-hidroxi-loxapinei și a 7-hidroxi-loxapinei, N-oxidarea cu formarea N-oxid loxapinei și demetilarea cu formarea amoxapinei. Pentru ADASUVE, ordinea metaboliților observați la om (pe baza expunerii sistemice) a fost 8-hidroxi-loxapină >> N-oxid loxapină > 7-hidroxi-loxapină > amoxapină, cu concentrații plasmatice ale 8-hidroxi-loxapinei similare cu cele ale substanței active de bază. 8-hidroxi-loxapina nu este activă din punct de vedere farmacologic la nivelul receptorului D2, în timp ce metabolitul minor, 7-hidroxi-loxapina, prezintă o afinitate de legare mărită la receptorii D2.

Loxapina este un substrat pentru o serie de izoenzime CYP450; studiile *in vitro* au demonstrat că 7-hidroxi-loxapina se formează în principal sub acțiunea CYP 3A4 și 2D6, 8-hidroxi-loxapina se formează în principal sub acțiunea CYP1A2, amoxapina se formează în principal sub acțiunea CYP3A4, 2C19 și 2C8, iar N-oxid loxapina se formează sub acțiunea FMO.

Posibilitatea ca loxapina și metaboliții acesteia (amoxapina, 7-hidroxi-loxapina, 8-hidroxi-loxapina și N-oxid loxapina) să inhibe metabolizarea medicamentelor mediată de CYP450 a fost verificată *in vitro* pentru CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Nu s-a observat nicio inhibare semnificativă. Studiile *in vitro* indică faptul că loxapina și 8-hidroxi-loxapina nu sunt inductori ai enzimelor CYPs 1A2, 2B6 sau 3A4 în concentrații semnificative din punct de vedere clinic. Mai mult decât atât, studiile *in vitro* indică faptul că loxapina și 8-hidroxi-loxapina nu sunt inhibitori ai UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 și 2B15.

Eliminare

Excreția loxapinei se produce în principal în primele 24 de ore. Metaboliții sunt excretați în urină sub formă de conjugate și în fecale sub formă neconjugată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) s-a situat în intervalul 6-8 ore.

Linearitate/Non-linearitate

Concentrațiile plasmatic medii ale loxapinei după administrarea ADASUVE au fost liniare la dozele terapeutice utilizate în practica clinică. ASC_{0-2h} , ASC_{inf} și C_{max} au crescut în funcție de doză.

Proprietăți farmacocinetice la grupe speciale de pacienți

Fumători

O analiză farmacocinetică pe grupe de pacienți care a comparat expunerile la fumători față de nefumători a indicat faptul că fumatul, care induce CYP1A2, a avut un efect minim asupra expunerii la ADASUVE. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de statutul de fumător.

La femeile care fumează, expunerea (ASC_{inf}) la ADASUVE și la metabolitul său activ 7-hidroxi-loxapină este mai scăzută decât la femeile care nu fumează (84% față de 109% pentru raportul 7-hidroxi-loxapină/loxapină), ceea ce se datorează probabil unei creșteri a clearance-ului loxapinei la fumători.

Factori demografici

Nu au existat diferențe importante în expunerea la loxapină sau eliminarea acesteia după administrarea ADASUVE datorită vârstei, sexului, rasei, greutateii sau indexului de masă corporală (IMC).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea, cu excepția modificărilor țesuturilor reproductive legate de farmacologia extinsă a loxapinei. Modificări similare, de exemplu, ginecomastie, sunt cunoscute la om, dar numai după administrarea pe termen lung a medicamentelor care cauzează hiperprolactinemia.

Femelele de șobolan nu s-au împerecheat din cauza diestrului persistent după tratamentul oral cu loxapină. Studiile privind dezvoltarea embrio-fetală și perinatală au arătat semne de întârziere a dezvoltării (greutăți reduse, osificare întârziată, hidronefroză, hidroureter și/sau pelvis renal umflat cu papile reduse sau absente), precum și un număr crescut de morți perinatale și neonatale ale puilor șobolanilor tratați de la mijlocul perioadei de gestație cu doze orale sub doza maximă recomandată la om pentru ADASUVE, pe baza raportului mg/m^2 (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ADASUVE este disponibil într-o pungă din folie multilaminată de aluminiu, închisă ermetic. ADASUVE 4,5 mg este disponibil într-o cutie cu 1 sau 5 unități. Inhalatorul alb (carcasa) este turnat dintr-un policarbonat de clasă medicală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/823/001 (5 inhalatoare cu doză unică)

EU/1/13/823/003 (1 inhalator cu doză unică)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 februarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADASUVE 9,1 mg pulbere unidoză de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare inhalator cu doză unică conține loxapină 10 mg și eliberează 9,1 mg loxapină.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat (pulbere de inhalat).

Dispozitiv alb cu o piesă bucală la un capăt și cu o clapetă care iese în afară la celălalt capăt.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ADASUVE este indicat în controlul rapid al agitației ușoare până la moderate la pacienții adulți cu schizofrenie sau tulburare bipolară. Pacienților trebuie să li se administreze tratament corespunzător imediat după controlul simptomelor agitației acute.

4.2 Doze și mod de administrare

ADASUVE trebuie administrat **numai** în mediu spitalicesc, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății.

Tratamentul cu bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată trebuie să fie disponibil pentru tratarea posibilelor reacții adverse respiratorii severe (bronhospasm).

Doze

Doza inițială recomandată de ADASUVE este de 9,1 mg. În cazul în care este necesară o a doua doză, aceasta poate fi administrată după 2 ore. Nu trebuie administrate mai mult de două doze.

În cazul în care doza de 9,1 mg nu a fost tolerată anterior de pacient sau dacă medicul hotărăște că este mai potrivit să fie administrată o doză mai mică poate fi administrată o doză de 4,5 mg .

Pacientul trebuie ținut sub observație în prima oră după fiecare doză pentru semne și simptome de bronhospasm.

Vârșnici

Siguranța și eficacitatea ADASUVE la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiența renală și/sau hepatică

ADASUVE nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Nu sunt disponibile date.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ADASUVE la copii (cu vârsta mai mică de 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare inhalatorie. Medicamentul este ambalat într-o pungă închisă ermetic. Important: medicamentul trebuie păstrat în pungă până la utilizare.

Când este necesar, medicamentul se scoate din pungă. După tragerea clapetei, se va aprinde un indicator luminos verde care indică faptul că medicamentul este pregătit pentru utilizare (NOTĂ: medicamentul trebuie utilizat în decurs de 15 minute de la tragerea clapetei). Pentru eliberarea medicamentului, pacientul inhalează prin piesa bucală inspirând adânc și constant. După finalizarea inhalării, pacientul scoate piesa bucală din gură și își ține respirația pentru scurt timp. Medicamentul a fost eliberat atunci când se stinge indicatorul luminos verde. Exteriorul dispozitivului se poate încălzi în cursul utilizării. Acest lucru este normal.

Pentru instrucțiuni complete privind modul de utilizare al ADASUVE, vezi punctul cu informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății din prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la amoxapină.

Pacienți care prezintă semne/simptome respiratorii acute (de exemplu, wheezing) sau afecțiuni active ale căilor respiratorii [cum sunt pacienții cu astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)] (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea corectă a inhalatorului pentru ADASUVE este importantă pentru administrarea dozei complete de loxapină.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că pacientul va utiliza inhalatorul în mod corespunzător.

Este posibil ca ADASUVE să aibă eficacitate limitată când pacienții se află sub administrarea concomitentă a altor medicamente, în general alte antipsihotice.

Bronhospasm

În studiile clinice controlate cu placebo la pacienți cu astm bronșic sau BPOC, bronhospasmul a fost observat foarte frecvent. Când a apărut, acesta a fost raportat de obicei în decurs de 25 de minute după administrarea dozei. În consecință, pacienții cărora li se administrează ADASUVE trebuie să fie supravegheați în mod corespunzător după administrarea dozei. ADASUVE nu a fost analizat la pacienții cu alte forme de afecțiuni pulmonare. În cazul în care bronhospasmul apare după tratamentul cu ADASUVE, acesta poate fi tratat cu un bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată, de exemplu salbutamol (vezi pct. 4.2 și 4.8). ADASUVE nu trebuie readministrat la pacienții care dezvoltă orice semne/simptome respiratorii (vezi pct. 4.3).

Hipoventilație

Având în vedere că loxapina are efecte în principal la nivelul sistemului nervos central (SNC), ADASUVE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu probleme respiratorii, cum sunt pacienții hipovigilenți sau cei cu deprimare a SNC din cauza alcoolului etilic sau altor medicamente care acționează la nivel central, de exemplu, anxiolitice, majoritatea antipsihoticelor, hipnotice, opiacee etc. (vezi pct. 4.5).

Pacienți vârstnici cu psihoză asociată cu demență

ADASUVE nu a fost studiat la pacienții vârstnici, inclusiv la cei cu psihoză asociată cu demența. Studiile clinice cu medicamente antipsihotice, atât atipice, cât și convenționale, au demonstrat o creștere a riscului de deces la pacienții vârstnici cu psihoză asociată cu demență, comparativ cu placebo. ADASUVE nu este indicat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată cu demență.

Simptome extrapiramidale

Simptomele extrapiramidale (inclusiv distonia acută) sunt efecte de clasă cunoscute pentru antipsihotice. ADASUVE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente cunoscute de simptome extrapiramidale.

Dischinezie tardivă

În cazul în care apar semne și simptome de dischinezie tardivă la pacienții tratați cu loxapină, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Simptomele de dischinezie tardivă se pot agrava temporar sau pot apărea chiar și după întreruperea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

Manifestările clinice ale SNM includ hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații ale tensiunii arteriale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creștere a creatinfosfokinazei, mioglobulinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. În cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care indică SNM sau dacă prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, tratamentul cu ADASUVE trebuie întrerupt.

Hipotensiune arterială

În studiile de scurtă durată (24 de ore) controlate cu placebo, s-a raportat hipotensiune arterială ușoară la pacienții agitați cărora li s-a administrat ADASUVE. Dacă un tratament vasopresor este necesar, este preferată noradrenalina sau fenilefrina. Adrenalina nu este recomandată având în vedere că stimularea beta-adrenergică poate să agraveze hipotensiunea arterială în condițiile blocadei alfa-adrenergice parțiale induse de loxapină (vezi pct. 4.5).

Tulburări cardiovasculare

Nu sunt disponibile date privind utilizarea ADASUVE la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare preexistente. ADASUVE este contraindicat la grupele de pacienți cu boală cardiovasculară cunoscută (antecedente de infarct miocardic sau boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă sau anomalii de conducere), boală cerebrovasculară sau afecțiuni care pot predispuce pacienții la hipotensiune arterială (deshidratare, hipovolemie și tratament cu medicamente antihipertensive).

Interval QT

Prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QT nu pare să se asocieze cu administrarea dozelor unice și repetate de ADASUVE. Este necesară precauție când se administrează ADASUVE la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de interval QT prelungit precum și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT. Nu este cunoscut riscul potențial de prelungire a intervalului QTc din cauza interacțiunii cu medicamentele despre care se știe că prelungesc intervalul QTc.

Crize convulsive/convulsii

Loxapina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive, având în vedere că această substanță scade pragul convulsivant. Au fost raportate crize convulsive la pacienții cărora li s-a administrat loxapină pe cale orală la nivelul dozei de antipsihotic, acestea putând apărea la pacienții cu epilepsie chiar dacă se menține tratamentul cu medicamente anticonvulsivante de rutină (vezi pct. 4.5).

Activitate anticolinergică

Datorită acțiunii anticolinergice, ADASUVE trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom sau care prezintă o tendință de retenție urinară, în special la administrarea concomitentă a unui medicament antiparkinsonian de tip anticolinergic.

Intoxicație sau boală fizică (delir)

Siguranța și eficacitatea ADASUVE nu au fost evaluate la pacienții cu agitație datorată intoxicării sau bolii fizice (delir). ADASUVE trebuie administrat cu precauție la pacienții intoxicați sau care delirează (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a benzodiazepinelor sau a altor hipnosedative sau medicamente cu efect depresor asupra respirației se poate asocia cu sedarea excesivă și deprimarea respiratorie sau insuficiența respiratorie. În cazul în care tratamentul cu benzodiazepină este considerat necesar în asociere cu loxapina, pacienții trebuie monitorizați pentru sedare excesivă și pentru hipotensiune ortostatică.

Într-un studiu în care s-a administrat loxapină pe cale inhalatorie în combinație cu 1mg lorazepam intramuscular nu s-au evidențiat efecte semnificative asupra frecvenței respiratorii, pulsoximetriei, tensiunii arteriale sau frecvenței cardiace, comparativ cu fiecare medicament administrat în monoterapie. Nu au fost studiate doze mai mari de lorazepam. Efectele administrării combinației asupra sedării par să fie aditive.

Potențialul ADASUVE de a influența modul de acțiune al altor medicamente

Nu se anticipează ca loxapina să determine interacțiuni farmacocinetice importante din punct de vedere clinic cu medicamente care sunt fie metabolizate de izoenzimele citocromului P-450 (CYP450), fie glucuronate de uridin-5'-difosfat-glucuronozil-transferazele umane (UGT).

Se recomandă precauție dacă loxapina este administrată concomitent cu alte medicamente despre care se știe că scad pragul convulsivant, de exemplu, fenotiazine sau butirofenone, clozapină, antidepressive triciclice sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), tramadol, meflochină (vezi pct. 4.4).

Studiile *in vitro* au indicat faptul că loxapina nu era un substrat pentru glicoproteina- P (P-gp), însă inhibă P-gp. Cu toate acestea, la concentrații terapeutice, nu se preconizează inhibarea transportului mediat de P-gp al altor medicamente într-un mod semnificativ din punct de vedere clinic.

Având în vedere efectele principale ale loxapinei asupra SNC, ADASUVE trebuie administrat cu precauție în asociere cu alcool etilic sau alte medicamente care acționează la nivel central, de exemplu, anxiolitice, majoritatea antipsihoticelor, hipnotice, opiacee etc. Nu s-a evaluat utilizarea loxapinei la pacienții care prezintă intoxicație cu alcool etilic sau medicamente (medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală sau ilicite). Loxapina poate provoca deprimare respiratorie severă dacă este asociată cu alte deprimante ale SNC (vezi pct. 4.4).

Potențialul altor medicamente de a influența ADASUVE

Loxapina este un substrat pentru flavin- monooxigenaze (FMO) și pentru o serie de izoenzime CYP450 (vezi pct. 5.2). Prin urmare, riscul interacțiunilor metabolice cauzate de un efect asupra unei izoforme individuale este limitat. Este necesară prudență la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu alte medicamente care sunt fie inhibitoare, fie inductoare ale acestor enzime, în special dacă se cunoaște faptul că

medicamentul administrat concomitent inhibă sau induce o serie de enzime implicate în metabolizarea loxapinei. Aceste medicamente pot modifica eficacitatea și siguranța ADASUVE în mod neregulat. În cazul în care este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori ai CYP1A2 (de exemplu, fluvoxamină, ciprofloxacina, enoxacina, propranolol și refecoxib).

Adrenalină

Administrarea concomitentă de loxapină și adrenalină poate agrava hipotensiunea arterială (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Copiii nou-născuți expuși în mod repetat la antipsihotice în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse, printre care simptome extrapiramidale și/sau de sevraj, care pot varia după naștere din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentație. Prin urmare, trebuie avută în vedere monitorizarea nou-născuților. ADASUVE se administrează în timpul sarcinii numai în cazul în care beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Gradul de excreție al loxapinei sau al metaboliților acesteia în laptele uman nu este cunoscut. Cu toate acestea, s-a demonstrat că loxapina și metaboliții acesteia au fost transportați în lapte la cățelele aflate în perioada de lactație. Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze timp de 48 de ore după administrarea loxapinei și să arunce laptele produs în această perioadă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date specifice administrării loxapinei la om în ceea ce privește fertilitatea. Se cunoaște faptul că tratamentul îndelungat cu antipsihotice la om poate duce la pierderea libidoului și la amenoree. La femelele de șobolan, s-au observat efecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele loxapinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza potențialului de sedare/somnolență, oboseală sau amețelă, pacienții nu trebuie să manevreze utilaje periculoase, inclusiv autovehicule, până când sunt siguri că loxapina nu i-a influențat negativ (vezi pct. 4.8). ADASUVE are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse din datele studiilor clinice se bazează pe două studii clinice de fază 3 și unul de fază 2A, de scurtă durată (24 de ore), controlate cu placebo, care au inclus 524 pacienți adulți cu agitație asociată schizofreniei (inclusiv 27 pacienți cu tulburare schizoafectivă) sau cu tulburare bipolară, tratați cu ADASUVE 4,5 mg (265 pacienți) sau cu ADASUVE 9,1 mg (259 pacienți).

În studiile efectuate la pacienți agitați, bronhospasmul a fost raportat ca fiind puțin frecvent, dar ca reacție adversă gravă, în timp ce la pacienții cu boală activă a căilor respiratorii, bronhospasmul a fost raportat ca fiind frecvent și necesitând deseori tratament cu bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată. Majoritatea reacțiilor adverse raportate în mod frecvent în timpul tratamentului cu ADASUVE au fost disgeuzie, sedare/somnolență și amețeli (amețelile au fost mult mai frecvente după tratamentul cu placebo decât după tratamentul cu loxapină).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $<1/1\ 000$); foarte rare ($<1/10\ 000$).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe
Tulburări ale sistemului nervos Foarte frecvente: sedare/somnolență Frecvente: amețeli Mai puțin frecvente: distonie, dischinezie, crize oculogire, tremor, acatizie/neliniște
Tulburări vasculare Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente: iritație la nivelul gâtului Mai puțin frecvente: bronhospasm (inclusiv scurtare a respirației)
Tulburări gastrointestinale Foarte frecvente: disgeuzie Frecvente: xerostomie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente: fatigabilitate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Bronhospasm

În studiile de scurtă durată (24 de ore), controlate cu placebo, la pacienți cu agitație asociată schizofreniei sau tulburării bipolare, fără boală activă a căilor respiratorii, bronhospasmul (care include raportări de wheezing, scurtare a respirației sau tuse) a fost mai puțin frecvent la pacienții tratați cu ADASUVE. Totuși, în studiile clinice controlate cu placebo la pacienți cu astm bronșic persistent, ușor până la moderat sau BPOC moderată până la severă, reacțiile adverse de bronhospasm au fost raportate foarte frecvent. Majoritatea acestor evenimente s-au produs în decurs de 25 de minute de la administrare, au prezentat o severitate mică până la moderată și au putut fi atenuate cu un bronhodilatator administrat prin inhalare.

Reacții adverse observate la administrarea cronică a loxapinei pe cale orală

La administrarea cronică a loxapinei pe cale orală, reacțiile adverse raportate includ sedarea și somnolența, simptomele extrapiramidale (de exemplu, tremor, acatizie, rigiditate și distonie), efecte cardiovasculare (de exemplu, tahicardie, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, hipotensiune ortostatică, stare de confuzie și leșin) și efecte anticolinergice (de exemplu, uscăciune a ochilor, vedere încețoșată și retenție de urină).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

4.9 Supradozaj

În studiile clinice nu au fost raportate cazuri de supradozaj cu ADASUVE.

În cazul supradozajului accidental, semnele și simptomele vor depinde de numărul de unități luate și de toleranța individuală a pacientului. Așa cum ar fi de așteptat din acțiunile farmacologice ale loxapinei, constatările clinice pot varia de la deprimarea ușoară a SNC și a sistemelor cardiovasculare până la hipotensiune arterială profundă, deprimare respiratorie și pierdere a conștienței (vezi pct. 4.4). Trebuie să se țină cont de posibilitatea apariției simptomelor extrapiramidale și/sau a crizelor convulsive. De asemenea, a fost raportată insuficiență renală în urma supradozajului oral al loxapinei.

Tratamentul supradozajului este în primul rând simptomatic și de susținere. Este de așteptat ca hipotensiunea arterială severă să răspundă la administrarea de noradrenalină sau fenilefrină. Adrenalina nu este recomandată întrucât utilizarea sa la pacienți cu blocare adrenergică parțială poate scădea și mai mult tensiunea arterială (vezi pct. 4.4 și 4.5). Reacțiile extrapiramidale severe trebuie tratate cu medicamente anticolinergice antiparkinsoniene sau cu clorhidrat de difenhidramină iar tratamentul anticonvulsivant trebuie inițiat în funcție de indicații. Printre măsurile suplimentare se numără oxigenul și administrarea intravenoasă de fluide.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, antipsihotice; codul ATC: N05AH01

Se propune ca eficacitatea loxapinei să fie mediată printr-un antagonism de afinitate mare al receptorilor dopaminergici D2 și serotoninergici 5-HT2A. Loxapina se leagă de receptorii noradrenergici, histaminergici și colinergici, iar interacțiunea sa cu aceste sisteme poate influența spectrul efectelor sale farmacologice.

La câteva specii de animale au fost observate modificări ale nivelului de excitabilitate a zonelor de inhibiție subcorticale, asociate cu efecte de calmare și de suprimare a comportamentului agresiv.

Eficacitate clinică

În cele două studii de fază 3, au fost incluși pacienți care prezentau agitație acută având un nivel cel puțin moderat [cu scorul componentei de excitație (Excited Component - PEC) de 14 sau mai mare pe scala sindromului pozitiv și negativ (Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS) (control redus al impulsurilor, stare de tensiune, ostilitate, necooperare și stare de agitație)]. Includerea în studiul 004-301 a necesitat un diagnostic de schizofrenie. Includerea în studiul 004-302 a necesitat un diagnostic de tulburare bipolară (episod maniacal comun sau mixt). Pacienții prezentau boală psihiatrică importantă și de lungă durată [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual de diagnostic și statistică a afecțiunilor mintale), ediția a 4-a (DSM-IV)], pe baza anilor de la diagnosticare și a spitalizărilor anterioare. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de placebo, ADASUVE 4,5 mg și ADASUVE 9,1 mg.

Vârsta medie a pacienților randomizați a fost de 43,1 ani în studiul 004-301 și de 40,8 ani în studiul 004-302: reprezentarea adulților tineri (cu vârsta între 18-25 de ani) a fost redusă (7,3%) în ambele studii. Reprezentarea femeilor în studiul privind schizofrenia a fost redusă (26,5%), iar în studiul 004-302 aproximativ jumătate dintre pacienți au fost bărbați (49,7%). Aproximativ 35% dintre pacienții cu schizofrenie utilizau concomitent antipsihotice la momentul administrării, în timp ce aproximativ 13% dintre pacienții cu tulburare bipolară utilizau aceste medicamente. În ambele studii de fază 3, o mare parte dintre pacienți erau fumători, aproximativ 82% dintre pacienții cu schizofrenie și 74% dintre pacienții cu tulburare bipolară fiind fumători la momentul efectuării studiilor.

După prima doză, în cazul în care agitația nu s-a redus suficient, s-a administrat o a doua doză după cel puțin 2 ore. A treia doză s-a administrat, dacă a fost necesar, la cel puțin 4 ore după doza 2. S-a administrat medicație de urgență (lorazepam intramuscular) dacă a fost necesar din punct de vedere medical. Criteriul principal a fost reprezentat de modificarea absolută a scorului PEC față de valoarea inițială la 2 ore de la administrarea dozei 1, pentru ambele doze de ADASUVE, în comparație cu placebo. Printre celelalte criterii s-au numărat pacienții care au răspuns la PEC și Impresia clinică globală a ameliorării (ICGA) la 2 ore după

doza 1 și numărul total de pacienți pe grup cărora li s-au administrat 1, 2 sau 3 doze din medicația studiată, cu sau fără medicație de urgență. Pacienții care au răspuns au fost considerați pacienții cu o scădere $\geq 40\%$ față de valoarea inițială din scorul total PEC sau pacienții cu un scor ICGA de 1 (foarte mult ameliorat) sau 2 (mult ameliorat).

Scăderea agitației a fost evidentă la 10 minute după doza 1, la momentul primei evaluări, precum și la toate evaluările ulterioare în decursul perioadei de evaluare de 24 de ore, pentru ambele doze de 4,5 mg și de 9,1 mg, atât pentru pacienții cu schizofrenie, cât și pentru cei cu tulburare bipolară.

Examinarea subseturilor de populație (vârstă, rasă și sex) nu a identificat nicio diferențiere a răspunsurilor în funcție de aceste subgrupuri.

Pentru rezultatele principale, vezi tabelul de mai jos.

Rezultate principale ale studiilor pivot privind eficacitatea: comparații între ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg și placebo

	Studiu	004-301			004-302		
	Pacienți	Schizofrenie			Tulburare bipolară		
	Tratament	PBO	4,5 mg	9,1 mg	PBO	4,5 mg	9,1 mg
	N	115	116	112	105	104	105
Modificare PEC	Valoare inițială	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Modificare la 2 ore după doză	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
Pacienți cu răspuns PEC	la 30 min. după doză	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	2 ore după doză	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
Pacienți cu răspuns ICGA	% Pacienți cu răspuns ICGA	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Nr. de doze necesare	Una	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Două	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Trei	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Urgență	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

*= p<0,0001 ⁺= p<0,01

Pacienți cu răspuns PEC = $\geq 40\%$ modificare față de valoarea inițială PEC;

Pacienți cu răspuns ICGA = Scor 1 (foarte mult ameliorat) sau 2 (mult ameliorat)

PBO = placebo SD=Abatere standard

Într-un studiu de fază 2 de susținere cu doză unică, care a inclus un număr total de 129 pacienți cu schizofrenie și tulburare schizoafectivă, scăderea modificării PEC după 2 ore a fost de -5,0 pentru placebo, -6,7 pentru ADASUVE 4,5 mg și -8,6 (p<0,001) pentru ADASUVE 9,1 mg. A fost administrată medicație de urgență la 32,6%, 11,1% și, respectiv, 14,6 % dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADASUVE la subgrupa copii și adolescenți de la naștere până la vârsta de 12 ani în tratamentul schizofreniei și la subgrupa de la naștere până la vârsta de 10 ani în tratamentul tulburării bipolare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADASUVE la subgrupa copii și adolescenți de la vârsta de 12 ani până la vârsta de 18 ani în

tratamentul schizofreniei și la subgrupa de la vârsta de 10 ani până la vârsta de 18 ani în tratamentul tulburării bipolare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrarea ADASUVE a rezultat în absorbția rapidă a loxapinei cu un timp mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) de 2 minute. Expunerea la loxapină în primele 2 ore de la administrare (ASC_{0-2h} , o măsură a expunerii timpurii care are relevanță pentru instalarea efectului terapeutic) a fost de 25,6 ng*h/ml pentru doza de 4,5 mg și de 66,7 ng*h/ml pentru doza de 9,1 mg la subiecți sănătoși.

Parametrii farmacocinetici ai loxapinei au fost determinați la pacienți aflați în regim de tratament cronic, stabil cu antipsihotice după administrarea de ADASUVE repetată la fiecare 4 ore, pentru un număr total de 3 doze (de 4,5 mg sau de 9,1 mg). Concentrațiile plasmatice maxime medii au fost similare după prima și a treia doză de ADASUVE, indicând o acumulare minimă pe parcursul intervalului dintre dozele administrate de 4 ore.

Distribuție

Loxapina este eliminată rapid din plasmă și distribuită în țesuturi. Studiile la animale după administrarea orală sugerează o distribuție preferențială inițială în plămâni, creier, splină, inimă și rinichi. Loxapina se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție de 96,6%.

Metabolizare

Loxapina este metabolizată preponderent la nivelul ficatului, cu formarea de metaboliți multipli. Principalele căi de metabolizare includ hidroxilarea cu formarea 8-hidroxi-loxapinei și a 7-hidroxi-loxapinei, N-oxidarea cu formarea N-oxid loxapinei și demetilarea cu formarea amoxapinei. Pentru ADASUVE, ordinea metaboliților observați la om (pe baza expunerii sistemice) a fost 8-hidroxi-loxapină >> N-oxid loxapină > 7-hidroxi-loxapină > amoxapină, cu concentrații plasmatice ale 8-hidroxi-loxapinei similare cu cele ale substanței active de bază. 8-hidroxi-loxapina nu este activă din punct de vedere farmacologic la nivelul receptorului D2, în timp ce metabolitul minor, 7-hidroxi-loxapina, prezintă o afinitate de legare mărită la receptorii D2.

Loxapina este un substrat pentru o serie de izoenzime CYP450; studiile *in vitro* au demonstrat că 7-hidroxi-loxapina se formează în principal sub acțiunea CYP 3A4 și 2D6, 8-hidroxi-loxapina se formează în principal sub acțiunea CYP1A2, amoxapina se formează în principal sub acțiunea CYP3A4, 2C19 și 2C8, iar N-oxid loxapina se formează sub acțiunea FMO.

Posibilitatea ca loxapina și metaboliții acesteia (amoxapina, 7-hidroxi-loxapina, 8-hidroxi-loxapina și N-oxid loxapina) să inhibe metabolizarea medicamentelor mediată de CYP450 a fost verificată *in vitro* pentru CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Nu s-a observat nicio inhibare semnificativă. Studiile *in vitro* indică faptul că loxapina și 8-hidroxi-loxapina nu sunt inductori ai enzimelor CYPs 1A2, 2B6 sau 3A4 în concentrații semnificative din punct de vedere clinic. Mai mult decât atât, studiile *in vitro* indică faptul că loxapina și 8-hidroxi-loxapina nu sunt inhibitori ai UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 și 2B15.

Eliminare

Excreția loxapinei se produce în principal în primele 24 de ore. Metaboliții sunt excretați în urină sub formă de conjugate și în fecale sub formă neconjugată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) s-a situat în intervalul 6-8 ore.

Linearitate/Non-linearitate

Concentrațiile plasmaticice medii ale loxapinei după administrarea ADASUVE au fost liniare la dozele terapeutice utilizate în practica clinică. ASC_{0-2h} , ASC_{inf} și C_{max} au crescut în funcție de doză.

Proprietăți farmacocinetice la grupe speciale de pacienți

Fumători

O analiză farmacocinetică pe grupe de pacienți care a comparat expunerile la fumători față de nefumători a indicat faptul că fumatul, care induce CYP1A2, a avut un efect minim asupra expunerii la ADASUVE. Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de statutul de fumător.

La femeile care fumează, expunerea (ASC_{inf}) la ADASUVE și la metabolitul său activ 7-hidroxi-loxapină este mai scăzută decât la femeile care nu fumează (84% față de 109% pentru raportul 7-hidroxi-loxapină/loxapină), ceea ce se datorează probabil unei creșteri a clearance-ului loxapinei la fumători.

Factori demografici

Nu au existat diferențe importante în expunerea la loxapină sau eliminarea acesteia după administrarea ADASUVE datorită vârstei, sexului, rasei, greutateii sau indexului de masă corporală (IMC).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice de siguranță nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea, cu excepția modificărilor țesuturilor reproductive legate de farmacologia extinsă a loxapinei. Modificări similare, de exemplu, ginecomastie, sunt cunoscute la om, dar numai după administrarea pe termen lung a medicamentelor care cauzează hiperprolactinemia.

Femelele de șobolan nu s-au împerecheat din cauza diestrului persistent după tratamentul oral cu loxapină. Studiile privind dezvoltarea embrio-fetală și perinatală au arătat semne de întârziere a dezvoltării (greutăți reduse, osificare întârziată, hidronefroză, hidroureter și/sau pelvis renal umflat cu papile reduse sau absente), precum și un număr crescut de morți perinatale și neonatale ale puilor șobolanilor tratați de la mijlocul perioadei de gestație cu doze orale sub doza maximă recomandată la om pentru ADASUVE, pe baza raportului mg/m^2 (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ADASUVE este disponibil într-o pungă din folie multilaminată de aluminiu, închisă ermetic. ADASUVE 9,1 mg este disponibil într-o cutie cu 1 sau 5 unități.

Inhalatorul alb (carcasa) este turnat dintr-un policarbonat de clasă medicală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/823/002 (5 inhalatoare cu doză unică)

EU/1/13/823/004 (1 inhalator cu doză unică)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 februarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

Joan Buscalla, 1-9, 08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

Un PMR actualizat se depune anual, până la reînnoire.

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) convine cu autoritatea națională competentă asupra unui program educațional.

DAPP se asigură că, în urma discuțiilor și a acordului cu autoritățile naționale competente din fiecare stat membru în care este comercializat ADASUVE, la lansare și ulterior acesteia, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care urmează să utilizeze ADASUVE li se furnizează un pachet de informații conținând următoarele elemente:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), prospectul și etichetarea
- material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Elemente-cheie care trebuie incluse în materialul educațional:

De ordin general:

- declarație introductivă privind scopul materialului educațional
- declarație privind indicația prescrisă pentru tratarea afecțiunilor acute

Risc de bronhospasm:

- menționarea contraindicațiilor și a avertismentelor aferente
- o recomandare clară de neîncepere a tratamentului cu ADASUVE la pacienții cu antecedente medicale respiratorii
- tratamentul cu ADASUVE trebuie limitat la mediul spitalicesc
- disponibilitatea medicației de urgență (bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată) în cursul tratamentului
- ținerea sub observație a pacientului timp de 1 oră după fiecare doză de ADASUVE

Risc de prelungire a intervalului QT

- administrarea a maxim 2 doze
- este necesară precauție când se administrează ADASUVE la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de interval QT prelungit precum și în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADASUVE 4,5 mg pulbere unidoză de inhalat
loxapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare inhalator eliberează loxapină 4,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

1 inhalator cu doză unică

5 inhalatoare cu doză unică

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare inhalatorie

Numai pentru o singură administrare

Acest medicament este ambalat într-o pungă închisă ermetic și trebuie păstrat în pungă până la utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/823/001 (5 inhalatoare cu doză unică)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator cu doză unică)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PUNGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADASUVE 4,5 mg pulbere de inhalat
loxapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare inhalator eliberează loxapină 4,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere de inhalat

Un inhalator cu doză unică

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Instrucțiunile de utilizare se află în interior

A se citi prospectul înainte de utilizare

A nu se deschide punga până la utilizare

Administrare inhalatorie

Instrucțiuni de utilizare

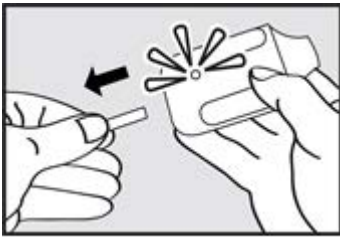
Citiți următorii 5 pași înainte de a administra ADASUVE unui pacient:

1. Deschideți punga. Nu deschideți punga până la utilizare.

Rupeți punga de folie și scoateți inhalatorul din ambalaj.



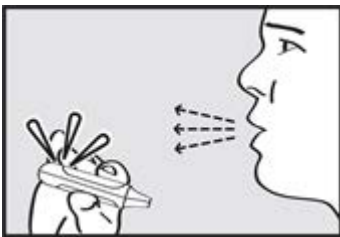
2. Trageți clapeta. Trageți cu putere de clapeta de plastic din spatele inhalatorului. Indicatorul luminos verde se va aprinde indicând faptul că inhalatorul este pregătit pentru utilizare.



Administrați în decurs de 15 minute de la tragerea clapetei (sau până la stingerea indicatorului luminos verde) pentru a preveni dezactivarea automată a inhalatorului.

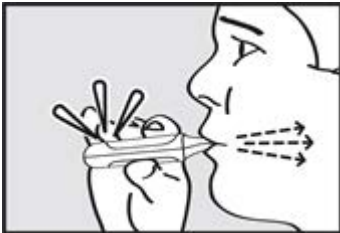
Instruiți pacientul:

3. Să expire. Țineți inhalatorul la distanță de gură și expirați tot aerul pentru a goli plămâni.

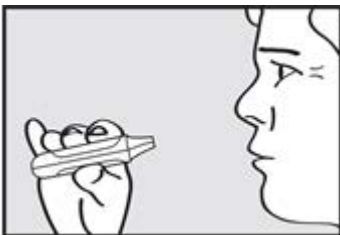


4. Să inhaleze. Inhalați prin piesa bucală inspirând adânc și constant.

IMPORTANT: Verificați că indicatorul luminos verde se stinge după ce pacientul a inhalat.



5. Să își țină respirația. Scoateți piesa bucală din gură și țineți-vă respirația pentru scurt timp.



Notă: Dacă indicatorul luminos verde rămâne aprins după ce pacientul a inhalat, instruiți pacientul să repete pașii 3-5.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se folosi la pacienții cu astm bronșic sau BPOC sau cu simptome respiratorii acute

Un bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată trebuie să fie disponibil pentru tratamentul unui eventual bronhospasm.

Pacientul trebuie ținut sub observație 1 oră după fiecare doză pentru semne și simptome de bronhospasm.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/823/001 (5 inhalatoare cu doză unică)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator cu doză unică)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
CARCASA DISPOZITIVULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

ADASUVE 4,5 mg pulbere de inhalat
loxapină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4,5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADASUVE 9,1 mg pulbere unidoză de inhalat
loxapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare inhalator eliberează loxapină 9,1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

1 inhalator cu doză unică

5 inhalatoare cu doză unică

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare inhalatorie

Numai pentru o singură administrare

Acest medicament este ambalat într-o pungă închisă ermetic și trebuie păstrat în pungă până la utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/823/002 (5 inhalatoare cu doză unică)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator cu doză unică)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

PUNGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADASUVE 9,1 mg pulbere de inhalat
loxapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare inhalator eliberează loxapină 9,1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere de inhalat

Un inhalator cu doză unică

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Instrucțiunile de utilizare se află în interior

A se citi prospectul înainte de utilizare

A nu se deschide punga până la utilizare

Administrare inhalatorie

Instrucțiuni de utilizare

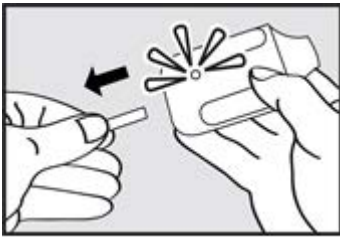
Citiți următorii 5 pași înainte de a administra ADASUVE unui pacient:

1. Deschideți punga. Nu deschideți punga până la utilizare.

Rupeți punga de folie și scoateți inhalatorul din ambalaj.



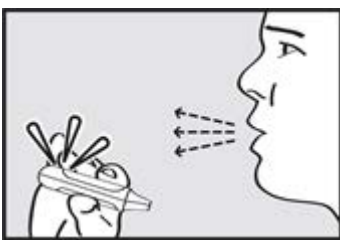
2. Trageți clapeta. Trageți cu putere de clapeta de plastic din spatele inhalatorului. Indicatorul luminos verde se va aprinde indicând faptul că inhalatorul este pregătit pentru utilizare.



Administrați în decurs de 15 minute de la tragerea clapetei (sau până la stingerea indicatorului luminos verde) pentru a preveni dezactivarea automată a inhalatorului.

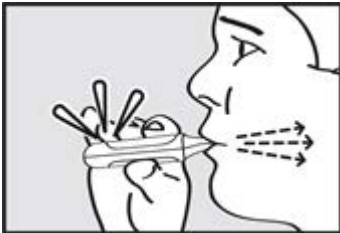
Instruiți pacientul:

3. Să expire. Țineți inhalatorul la distanță de gură și expirați tot aerul pentru a goli plămâni.

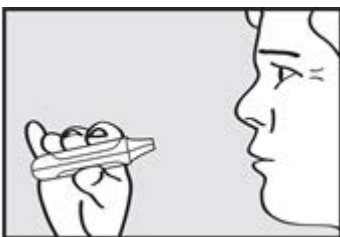


4. Să inhaleze. Inhalați prin piesa bucală inspirând adânc și constant.

IMPORTANT: Verificați că indicatorul luminos verde se stinge după ce pacientul a inhalat.



5. Să își țină respirația. Scoateți piesa bucală din gură și țineți-vă respirația pentru scurt timp.



Notă: Dacă indicatorul luminos verde rămâne aprins după ce pacientul a inhalat, instruiți pacientul să repete pașii 3-5.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se folosi la pacienții cu astm bronșic sau BPOC sau cu simptome respiratorii acute

Un bronhodilatator beta-agonist cu acțiune de scurtă durată trebuie să fie disponibil pentru tratamentul unui eventual bronhospasm.

Pacientul trebuie ținut sub observație 1 oră după fiecare doză pentru semne și simptome de bronhospasm.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/823/002 (5 inhalatoare cu doză unică)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator cu doză unică)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
CARCASA DISPOZITIVULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

ADASUVE 9,1 mg pulbere de inhalat
loxapină

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

9,1 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ADASUVE 4,5 mg pulbere unidoză de inhalat
loxapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADASUVE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADASUVE
3. Cum să utilizați ADASUVE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADASUVE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADASUVE și pentru ce se utilizează

ADASUVE conține substanța activă loxapină, care aparține unui grup de medicamente denumit antipsihotice. ADASUVE acționează prin blocarea anumitor substanțe chimice la nivelul creierului (neurotransmițători), cum sunt dopamina și serotonina, producând astfel efecte de calmare și atenuând comportamentul agresiv.

ADASUVE se utilizează în tratamentul simptomelor acute ale agitației ușoare până la moderate care poate apărea la pacienții adulți cu schizofrenie sau tulburare bipolară. Acestea sunt afecțiuni care se caracterizează prin simptome precum:

- (Schizofrenia) să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te porțezi incoerent și să nu ai emoții. Persoanele cu această afecțiune pot să se simtă, de asemenea, deprimare, vinovate, anxioase sau iritate.
- (Tulburare bipolară) să te simți „în formă”, având energie în exces, să ai nevoie mai scăzută de somn decât în mod obișnuit, să vorbești repede, cu fugă de idei și, uneori, iritabilitate accentuată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADASUVE

Nu utilizați ADASUVE

- dacă sunteți alergic la loxapină sau amoxapină;
- dacă aveți simptome de respirație șuierătoare sau de scurtare a respirației;
- dacă aveți probleme cu plămânilor, cum sunt astmul bronșic sau boala pulmonară obstructivă cronică (pe care medicul dumneavoastră o poate numi „BPOC”).

Atenționări și precauții

Medicul sau asistenta medicală vor discuta cu dumneavoastră înainte de a utiliza ADASUVE și vor stabili dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

- ADASUVE poate cauza contracția căilor respiratorii (bronhospasm) și vă poate cauza respirație șuierătoare, tuse, senzație de constricție toracică sau vă poate scurta respirația. De obicei, aceasta va apărea în decurs de 25 de minute de la utilizare.
- Sindromul neuroleptic malign (SNM) reprezintă o serie de simptome care pot apărea dacă luați medicamente antipsihotice, inclusiv ADASUVE. Aceste simptome pot fi febră mare, rigiditate

musculară, frecvență cardiacă sau puls neregulat sau rapid. SNM poate cauza moartea. În cazul în care apare SNM, nu utilizați ADASUVE din nou.

- Medicamentele antipsihotice, cum este ADASUVE, pot cauza mișcări pe care să nu le puteți controla, inclusiv să vă strâmbați, să scoateți limba, să plescăiți sau să vă țuguiați buzele, să clipiți rapid sau să vă mișcați cu rapiditate picioarele, brațele sau degetele. În cazul în care apar aceste simptome, poate fi necesară oprirea tratamentului cu ADASUVE.
- ADASUVE trebuie utilizat cu precauție la pacienții intoxicați sau care delirează.

Înainte de tratamentul cu ADASUVE, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți sau ați avut probleme de respirație, cum este astmul bronșic sau alte boli pulmonare cronice, cum este bronșita sau emfizemul
- aveți sau ați avut probleme cu inima sau accident vascular cerebral
- aveți sau ați avut tensiune arterială mică sau mare
- aveți sau ați avut crize convulsive (convulsii)
- aveți sau ați avut glaucom (creștere a presiunii în ochi)
- aveți sau ați avut retenție de urină (golirea incompletă a vezicii)
- ați utilizat deja ADASUVE și dacă ați manifestat simptome de respirație șuierătoare sau de scurtare a respirației
- ați avut vreodată mișcări musculare sau ale ochilor pe care nu le-ați putut controla, lipsă de coordonare, contracții musculare prelungite sau v-ați simțit neliniștit sau incapabil să stați așezat liniștit
- sunteți o persoană în vârstă cu demență (pierdere a memoriei și a altor capacități mintale).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste simptome după utilizarea ADASUVE.

Copii și adolescenți

ADASUVE nu se utilizează la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

ADASUVE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv:

- adrenalină
- medicamente pentru tratamentul unei probleme de respirație
- medicamente care v-ar putea expune riscului de crize convulsive (de exemplu, clozapină, antidepresive triciclice sau ISRS, tramadol, meflochină)
- medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson
- lorazepam sau alte medicamente care acționează la nivel central (pentru tratamentul anxietății, depresiei, durerii sau pentru a vă ajuta să dormiți) sau orice alte medicamente care determină somnolență
- droguri recreaționale (ilegale)
- medicamente cum sunt fluvoxamină, propranolol și enoxacină, precum și alte medicamente care inhibă o anumită enzimă hepatică numită „CYP450 1A2”.
- medicamente pentru tratamentul schizofreniei, depresiei sau al durerii, întrucât puteți crește riscul de apariție a crizelor convulsive.

Utilizarea ADASUVE împreună cu adrenalina poate cauza scădere a tensiunii dumneavoastră arteriale.

ADASUVE împreună cu alcool etilic

Având în vedere că ADASUVE afectează sistemul nervos, alcoolul etilic trebuie evitat când se utilizează ADASUVE.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să alăptați timp de 48 de ore după administrarea ADASUVE și trebuie să aruncați laptele produs în această perioadă.

Următoarele simptome pot apărea la copiii nou-născuți ai mamelor care au utilizat în mod repetat medicamente antipsihotice în ultimele trei luni de sarcină: tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară,

somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire. Dacă bebelușul dumneavoastră manifestă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă adresați medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje după ce ați utilizat ADASUVE până nu știți în ce mod vă afectează ADASUVE, deoarece amețelile, sedarea și somnolența au fost raportate ca reacții adverse potențiale ale ADASUVE.

3. Cum să utilizați ADASUVE

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială recomandată este de 9,1 mg. După 2 ore, medicul vă poate prescrie o a doua doză după ce a analizat cu atenție starea dumneavoastră, iar doza poate fi redusă la 4,5 mg dacă medicul consideră că aceasta este o doză mai potrivită pentru tratamentul afecțiunii dumneavoastră.

Veți utiliza ADASUVE sub supravegherea unui medic sau a unei asistente medicale.

ADASUVE este destinat administrării inhalatorii. După ce medicul sau asistenta medicală a preparat ADASUVE pentru utilizare, vi se va cere să luați dispozitivul în mână, să expirați și apoi să puneți piesa bucală în gură, să inhalați medicamentul prin dispozitiv și apoi să vă țineți respirația pentru scurt timp.

Dacă utilizați mai mult ADASUVE decât trebuie

Dacă sunteți îngrijorat de faptul ca vi s-a administrat mai mult ADASUVE decât credeți că trebuia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Pacienții cărora li s-a administrat mai mult ADASUVE decât trebuia pot prezenta oricare dintre următoarele simptome: oboseală extremă sau somnolență, dificultăți de respirație, tensiune arterială mică, iritație la nivelul gâtului sau gust neplăcut în gură, mișcări musculare sau ale ochilor pe care nu le pot controla.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și încetați administrarea medicamentului.

- orice simptome respiratorii, cum sunt respirație șuierătoare, tuse, scurtare a respirației sau constricție toracică, deoarece acestea pot însemna că medicamentul vă irită căile respiratorii (aparitie mai puțin frecventă, exceptând cazul în care aveți astm bronșic sau BPOC);
- stare de confuzie sau leșin, deoarece acestea pot însemna că medicamentul vă scade tensiunea arterială (aparitie mai puțin frecventă);
- agravare a stării de agitație sau de confuzie, în special în combinație cu febră sau rigiditate musculară (aparitie rară). Aceste simptome pot fi asociate cu o afecțiune severă numită sindrom neuroleptic malign (SNM).

Adresați-vă, de asemenea, medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse care pot apărea și cu alte forme ale acestui medicament:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): gust neplăcut în gură sau somnolență.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10): amețeli, iritație la nivelul gâtului, uscăciune a gurii sau oboseală.

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100): mișcări musculare sau ale ochilor pe care nu le puteți controla, lipsă de coordonare, contracții musculare prelungite sau stare de neliniște ori incapacitate de a sta liniștit așezat.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Reacții adverse suplimentare care au fost asociate utilizării îndelungate a loxapinei pe cale orală și care pot fi relevante pentru ADASUVE includ amețeli la ridicarea în picioare, creștere a frecvenței cardiace, creștere a tensiunii arteriale, vedere încețoșată, uscăciune a ochilor și reducere a urinării.

5. Cum se păstrează ADASUVE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați ADASUVE după data de expirare înscrisă pe eticheta medicamentului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală.

Nu utilizați ADASUVE dacă observați că punga este deschisă sau ruptă sau dacă observați semne de deteriorare fizică a medicamentului.

Nu aruncați ADASUVE pe calea reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADASUVE

Substanța activă este loxapina. Fiecare inhalator cu doză unică conține loxapină 5 mg și eliberează 4,5 mg de loxapină.

Cum arată ADASUVE și conținutul ambalajului

ADASUVE 4,5 mg pulbere unidoză de inhalat constă dintr-un inhalator din plastic alb, de unică folosință, cu doză unică, care conține loxapină. ADASUVE este ambalat într-o pungă din folie închisă ermetic care conține un inhalator cu doză unică. ADASUVE 4,5 mg este disponibil într-o cutie cu 1 sau 5 unități.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

Fabricantul

Ferrer Internacional, S.A.
Joan Buscalla, 1-9, 08173 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

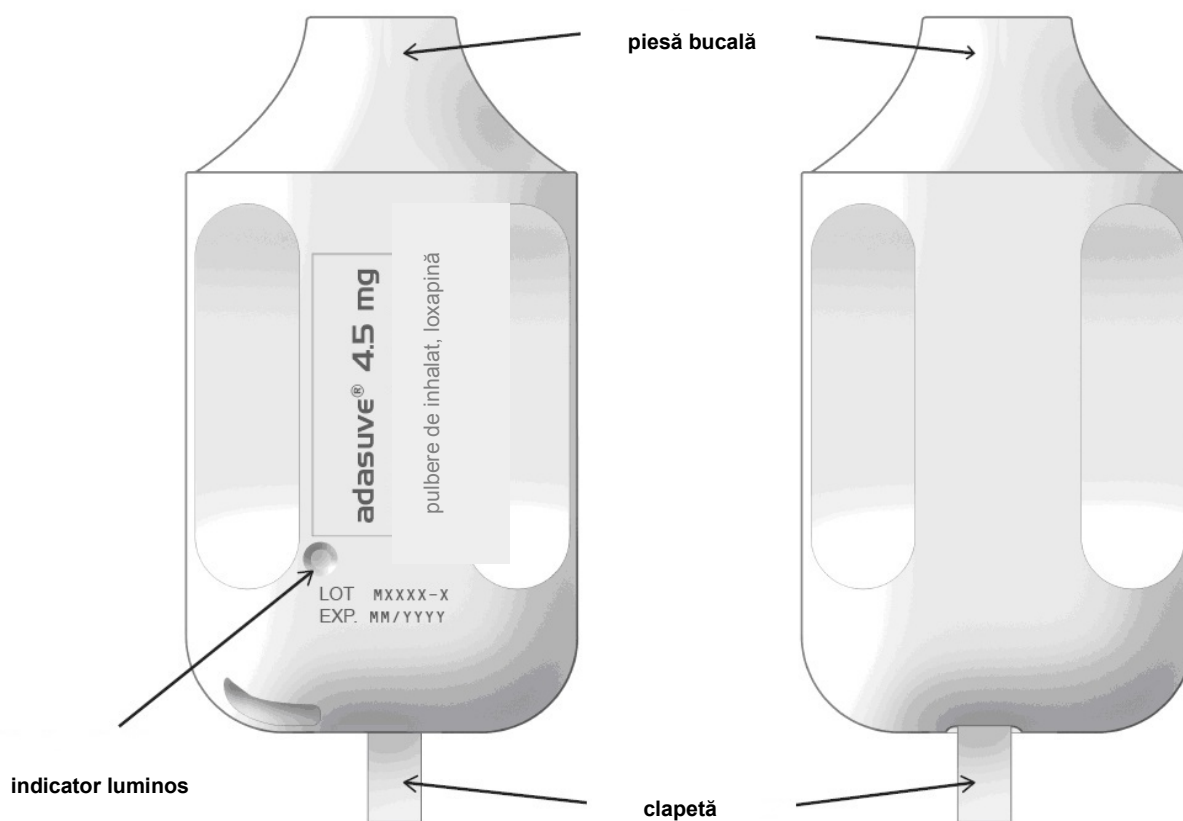
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Numai pentru utilizare inhalatorie

A se citi toate instrucțiunile înainte de utilizare Pentru informații suplimentare, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Familiarizarea cu ADASUVE: Imaginile de mai jos prezintă caracteristicile importante ale ADASUVE.

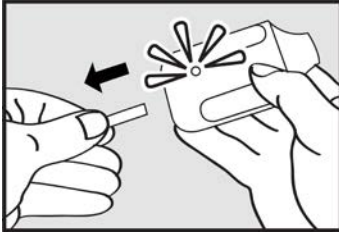


- ADASUVE este disponibil într-o pungă închisă ermetic.
 - Când ADASUVE este scos din pungă, indicatorul luminos este stins.
 - Indicatorul luminos se aprinde (verde) când clapeta este trasă. Atunci inhalatorul este pregătit pentru utilizare.
 - Indicatorul luminos se stinge automat numai atunci când medicamentul este inhalat.
- Citiți următorii 5 pași înainte de a administra ADASUVE unui pacient.



1. Deschideți punga

Nu deschideți punga până la utilizare. Rupeți punga de folie și scoateți inhalatorul din ambalaj.

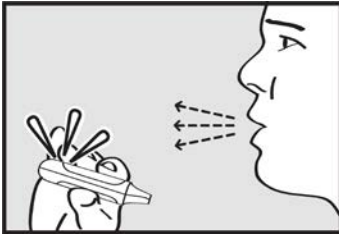


2. Trageți clapeta.

Trageți cu putere de clapeta de plastic din spatele inhalatorului. Indicatorul luminos verde se va aprinde indicând faptul că inhalatorul este pregătit pentru utilizare.

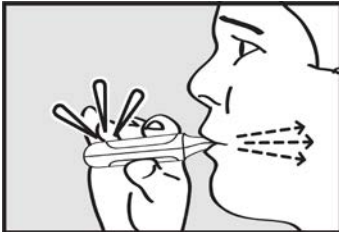
Administrați în decurs de 15 minute de la tragerea clapetei (sau până la stingerea indicatorului luminos verde) pentru a preveni dezactivarea automată a inhalatorului.

Instruiți pacientul:



3. Să expire

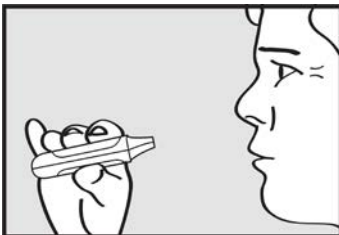
Țineți inhalatorul la distanță de gură și expirați tot aerul pentru a goli plămânii.



4. Să inhaleze

Inhalați prin piesa bucală inspirând adânc și constant.

IMPORTANT: Verificați că indicatorul luminos verde se stinge după ce pacientul a inhalat.



5. Să își țină respirația

Scoateți piesa bucală din gură și țineți-vă respirația pentru scurt timp.

NOTĂ: Dacă indicatorul luminos verde rămâne aprins după ce pacientul a inhalat, instruiți pacientul să repete pașii 3-5.

Prospect: Informații pentru utilizator

ADASUVE 9,1 mg pulbere unidoză de inhalat
loxapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADASUVE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADASUVE
3. Cum să utilizați ADASUVE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADASUVE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADASUVE și pentru ce se utilizează

ADASUVE conține substanța activă loxapină, care aparține unui grup de medicamente denumit antipsihotice. ADASUVE acționează prin blocarea anumitor substanțe chimice la nivelul creierului (neurotransmițători), cum sunt dopamina și serotonina, producând astfel efecte de calmare și atenuând comportamentul agresiv.

ADASUVE se utilizează în tratamentul simptomelor acute ale agitației ușoare până la moderate care poate apărea la pacienții adulți cu schizofrenie sau tulburare bipolară. Acestea sunt afecțiuni care se caracterizează prin simptome precum:

- (Schizofrenia) să auzi, să vezi sau să percepi lucruri care nu sunt reale, suspiciune, convingeri greșite, să vorbești și să te comporți incoerent și să nu ai emoții. Persoanele cu această afecțiune pot să se simtă, de asemenea, deprimare, vinovate, anxioase sau iritate.
- (Tulburare bipolară) să te simți „în formă”, având energie în exces, să ai nevoie mai scăzută de somn decât în mod obișnuit, să vorbești repede, cu fugă de idei și, uneori, iritabilitate accentuată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADASUVE

Nu utilizați ADASUVE

- dacă sunteți alergic la loxapină sau amoxapină;
- dacă aveți simptome de respirație șuierătoare sau de scurtare a respirației;
- dacă aveți probleme cu plămânii, cum sunt astmul bronșic sau boala pulmonară obstructivă cronică (pe care medicul dumneavoastră o poate numi „BPOC”).

Atenționări și precauții

Medicul sau asistenta medicală vor discuta cu dumneavoastră înainte de a utiliza ADASUVE și vor stabili dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

- ADASUVE poate cauza contracția căilor respiratorii (bronhospasm) și vă poate cauza respirație șuierătoare, tuse, senzație de constricție toracică sau vă poate scurta respirația. De obicei, aceasta va apărea în decurs de 25 de minute de la utilizare.
- Sindromul neuroleptic malign (SNM) reprezintă o serie de simptome care pot apărea dacă luați medicamente antipsihotice, inclusiv ADASUVE. Aceste simptome pot fi febră mare, rigiditate

musculară, frecvență cardiacă sau puls neregulat sau rapid. SNM poate cauza moartea. În cazul în care apare SNM, nu utilizați ADASUVE din nou.

- Medicamentele antipsihotice, cum este ADASUVE, pot cauza mișcări pe care să nu le puteți controla, inclusiv să vă strâmbați, să scoateți limba, să plescăiți sau să vă țuguiați buzele, să clipiți rapid sau să vă mișcați cu rapiditate picioarele, brațele sau degetele. În cazul în care apar aceste simptome, poate fi necesară oprirea tratamentului cu ADASUVE.
- ADASUVE trebuie utilizat cu precauție la pacienții intoxicați sau care delirează.

Înainte de tratamentul cu ADASUVE, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- aveți sau ați avut probleme de respirație, cum este astmul bronșic sau alte boli pulmonare cronice, cum este bronșita sau emfizemul
- aveți sau ați avut probleme cu inima sau accident vascular cerebral
- aveți sau ați avut tensiune arterială mică sau mare
- aveți sau ați avut crize convulsive (convulsii)
- aveți sau ați avut glaucom (creștere a presiunii în ochi)
- aveți sau ați avut retenție de urină (golirea incompletă a vezicii)
- ați utilizat deja ADASUVE și dacă ați manifestat simptome de respirație șuierătoare sau de scurtare a respirației
- ați avut vreodată mișcări musculare sau ale ochilor pe care nu le-ați putut controla, lipsă de coordonare, contracții musculare prelungite sau v-ați simțit neliniștit sau incapabil să stați așezat liniștit
- sunteți o persoană în vârstă cu demență (pierdere a memoriei și a altor capacități mintale).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste simptome după utilizarea ADASUVE.

Copii și adolescenți

ADASUVE nu se utilizează la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

ADASUVE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv:

- adrenalină
- medicamente pentru tratamentul unei probleme de respirație
- medicamente care v-ar putea expune riscului de crize convulsive (de exemplu, clozapină, antidepresive triciclice sau ISRS, tramadol, meflochină)
- medicamente pentru tratamentul bolii Parkinson
- lorazepam sau alte medicamente care acționează la nivel central (pentru tratamentul anxietății, depresiei, durerii sau pentru a vă ajuta să dormiți) sau orice alte medicamente care determină somnolență
- droguri recreaționale (ilegale)
- medicamente cum sunt fluvoxamină, propranolol și enoxacină, precum și alte medicamente care inhibă o anumită enzimă hepatică numită „CYP450 1A2”.
- medicamente pentru tratamentul schizofreniei, depresiei sau al durerii, întrucât puteți crește riscul de apariție a crizelor convulsive

Utilizarea ADASUVE împreună cu adrenalina poate cauza scădere a tensiunii dumneavoastră arteriale.

ADASUVE împreună cu alcool etilic

Având în vedere că ADASUVE afectează sistemul nervos, alcoolul etilic trebuie evitat când se utilizează ADASUVE.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să alăptați timp de 48 de ore după administrarea ADASUVE și trebuie să aruncați laptele produs în această perioadă.

Următoarele simptome pot apărea la copiii nou-născuți ai mamelor care au utilizat în mod repetat medicamente antipsihotice în ultimele trei luni de sarcină: tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară,

somnolență, agitație, probleme de respirație și dificultăți de hrănire. Dacă bebelușul dumneavoastră manifestă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă adresați medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje după ce ați utilizat ADASUVE până nu știți în ce mod vă afectează ADASUVE, deoarece amețelile, sedarea și somnolența au fost raportate ca reacții adverse potențiale ale ADASUVE.

3. Cum să utilizați ADASUVE

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială recomandată este de 9,1 mg. După 2 ore, medicul vă poate prescrie o a doua doză după ce a analizat cu atenție starea dumneavoastră, iar doza poate fi redusă la 4,5 mg dacă medicul consideră că aceasta este o doză mai potrivită pentru tratamentul afecțiunii dumneavoastră.

Veți utiliza ADASUVE sub supravegherea unui medic sau a unei asistente medicale.

ADASUVE este destinat administrării inhalatorii. După ce medicul sau asistenta medicală a preparat ADASUVE pentru utilizare, vi se va cere să luați dispozitivul în mână, să expirați și apoi să puneți piesa bucală în gură, să inhalați medicamentul prin dispozitiv și apoi să vă țineți respirația pentru scurt timp.

Dacă utilizați mai mult ADASUVE decât trebuie

Dacă sunteți îngrijorat de faptul ca vi s-a administrat mai mult ADASUVE decât credeți că trebuia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Pacienții cărora li s-a administrat mai mult ADASUVE decât trebuia pot prezenta oricare dintre următoarele simptome: oboseală extremă sau somnolență, dificultăți de respirație, tensiune arterială mică, iritație la nivelul gâtului sau gust neplăcut în gură, mișcări musculare sau ale ochilor pe care nu le pot controla.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră și încetați administrarea medicamentului.

- orice simptome respiratorii, cum sunt respirație șuierătoare, tuse, scurtare a respirației sau constricție toracică, deoarece acestea pot însemna că medicamentul vă irită căile respiratorii (aparitie mai puțin frecventă, exceptând cazul în care aveți astm bronșic sau BPOC);
- stare de confuzie sau leșin, deoarece acestea pot însemna că medicamentul vă scade tensiunea arterială (aparitie mai puțin frecventă);
- agravare a stării de agitație sau de confuzie, în special în combinație cu febră sau rigiditate musculară (aparitie rară). Aceste simptome pot fi asociate cu o afecțiune severă numită sindrom neuroleptic malign (SNM).

Adresați-vă, de asemenea, medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse care pot apărea și cu alte forme ale acestui medicament:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): gust neplăcut în gură sau somnolență.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10): amețeli, iritație la nivelul gâtului, uscăciune a gurii sau oboseală.

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100): mișcări musculare sau ale ochilor pe care nu le puteți controla, lipsă de coordonare, contracții musculare prelungite sau stare de neliniște ori incapacitate de a sta liniștit așezat.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Reacții adverse suplimentare care au fost asociate utilizării îndelungate a loxapinei pe cale orală și care pot fi relevante pentru ADASUVE includ amețeli la ridicarea în picioare, creștere a frecvenței cardiace, creștere a tensiunii arteriale, vedere încețoșată, uscăciune a ochilor și reducere a urinării.

5. Cum se păstrează ADASUVE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați ADASUVE după data de expirare înscrisă pe eticheta medicamentului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Păstrați în punga originală până la utilizare pentru a fi protejat de lumină și umezeală.

Nu utilizați ADASUVE dacă observați că punga este deschisă sau ruptă sau dacă observați semne de deteriorare fizică a medicamentului.

Nu aruncați ADASUVE pe calea reziduurilor menajere. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADASUVE

Substanța activă este loxapina. Fiecare inhalator cu doză unică conține loxapină 10 mg și eliberează 9,1 mg de loxapină.

Cum arată ADASUVE și conținutul ambalajului

ADASUVE 9,1 mg pulbere unidoză de inhalat constă dintr-un inhalator din plastic alb, de unică folosință, cu doză unică, care conține loxapină. ADASUVE este ambalat într-o pungă din folie închisă ermetic care conține un inhalator cu doză unică. ADASUVE 9,1 mg este disponibil într-o cutie cu 1 sau 5 unități.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spania

Fabricantul

Ferrer Internacional, S.A.
Joan Buscalla, 1-9, 08173 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

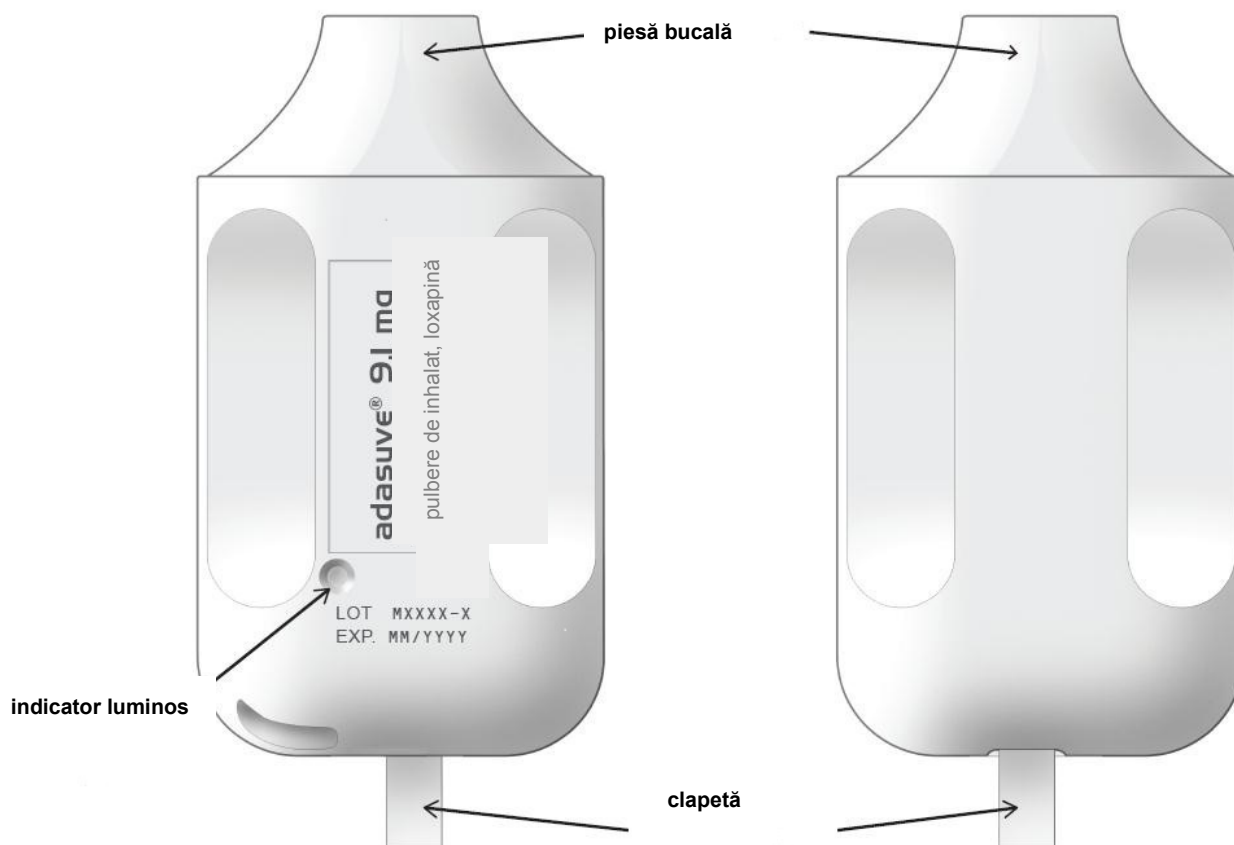
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Numai pentru utilizare inhalatorie

A se citi toate instrucțiunile înainte de utilizare Pentru informații suplimentare, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Familiarizarea cu ADASUVE: Imaginile de mai jos prezintă caracteristicile importante ale ADASUVE.

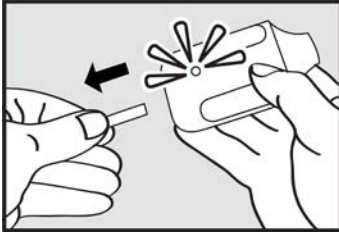


- ADASUVE este disponibil într-o pungă închisă ermetic.
 - Când ADASUVE este scos din pungă, indicatorul luminos este stins.
 - Indicatorul luminos se aprinde (verde) când clapeta este trasă. Atunci inhalatorul este pregătit pentru utilizare.
 - Indicatorul luminos se stinge automat numai atunci când medicamentul este inhalat.
- Citiți următorii 5 pași înainte de a administra ADASUVE unui pacient.



1. Deschideți punga

Nu deschideți punga până la utilizare. Rupeți punga de folie și scoateți inhalatorul din ambalaj.

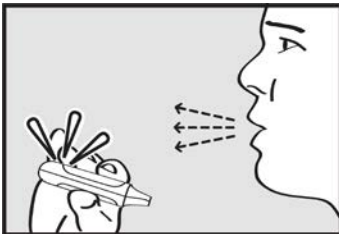


2. Trageți clapeta.

Trageți cu putere de clapeta de plastic din spatele inhalatorului. Indicatorul luminos verde se va aprinde indicând faptul că inhalatorul este pregătit pentru utilizare.

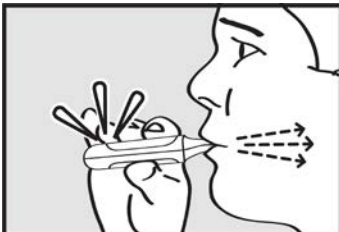
Administrați în decurs de 15 minute de la tragerea clapetei (sau până la stingerea indicatorului luminos verde) pentru a preveni dezactivarea automată a inhalatorului.

Instruiți pacientul:



3. Să expire

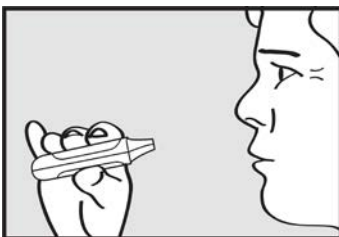
Țineți inhalatorul la distanță de gură și expirați tot aerul pentru a goli plămânii.



4. Să inhaleze

Inhalați prin piesa bucală inspirând adânc și constant.

IMPORTANT: Verificați că indicatorul luminos verde se stinge după ce pacientul a inhalat.



5. Să își țină respirația

Scoateți piesa bucală din gură și țineți-vă respirația pentru scurt timp.

NOTĂ: Dacă indicatorul luminos verde rămâne aprins după ce pacientul a inhalat, instruiți pacientul să repete pașii 3-5.