

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADASUVE 4,5 mg, inhalationspulver, afdelt.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkelt dosis inhalator indeholder 5 mg loxapin og afgiver 4,5 mg loxapin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt (inhalationspulver).

Hvid anordning med mundstykke i den ene ende og afrivningsflig i den modsatte ende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ADASUVE er indiceret til hurtig kontrol af let til moderat agitation hos voksne patienter med skizofreni eller bipolar lidelse. Patienterne skal have sædvanlig behandling, så snart de akutte symptomer på agitation er under kontrol.

4.2 Dosering og administration

ADASUVE skal administreres i lægefagligt regi under direkte supervision af **en** sundhedsperson. Patienten skal observeres i den første time efter hver dosis for tegn og symptomer på bronkospasme.

En korttidsvirkende bronkodilaterende beta-agonist skal være til rådighed til behandling af eventuelle svære respiratoriske bivirkninger (bronkospasme).

Dosering

Den anbefalede initialdosis af ADASUVE er 9,1 mg. Da denne dosis ikke kan opnås ved denne styrke (ADASUVE 4,5 mg) skal styrken ADASUVE 9,1 mg anvendes i starten. Om nødvendigt kan der gives endnu en dosis efter 2 timer. Der bør ikke gives mere end to doser.

I stedet for 9,1 mg kan der gives en lavere dosis på 4,5 mg, hvis den højere dosis ikke tåles af patienten, eller hvis lægen anser en lavere dosis for mere hensigtsmæssig.

Ældre

ADASUVEs sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

ADASUVE er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der foreligger ingen data.

Pædiatrisk population

ADASUVEs sikkerhed og virkning hos børn (under 18 år) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til inhalation. Produktet er pakket i en forseget pose.

Når produktet skal bruges, tages det ud af posen. Når afrivningsfligen fjernes, lyser en grøn lampe som tegn på, at produktet er klar til brug (Bemærk: Produktet skal bruges inden for 15 minutter efter, afrivningsfligen er fjernet). Produktet administreres ved, at patienten inhalerer gennem mundstykket med en jævn, dyb indånding. Efter inhalation skal patienten tage mundstykket ud af munden og holde vejret et øjeblik. Lægemidlet er afgivet, når den grønne kontrollampe slukker. Anordningens yderside kan blive varm under brug. Dette er normalt.

Fuldstændig vejledning i brugen af ADASUVE er givet i anvisningerne til sundhedspersonalet i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller amoxapin.

Ved akutte tegn/symptomer fra luftvejene (f.eks. rhonchi) eller aktiv luftvejssygdom (såsom astma eller kronisk obstruktiv luftvejssygdom [KOL]) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det er vigtigt, at ADASUVE-inhalatoren bruges korrekt, så patienten får den fulde dosis af loxapin. Sundhedspersonalet skal kontrollere, at patienten anvender inhalatoren korrekt.

Effekten af ADASUVE kan være begrænset hos patienter på anden samtidig medicin, navnlig andre antipsykotika.

Bronkospasme

Bronkospasme er blevet rapporteret efter administration af ADASUVE, særligt hos patienter med astma eller KOL og blev typisk iagttaget inden for 25 minutter efter dosering (se pkt. 4.8). ADASUVE er derfor kontraindiceret hos patienter med astma eller KOL samt hos patienter med akutte tegn/symptomer fra luftvejene (f.eks. rhonchi) (se pkt. 4.3). ADASUVE er ikke blevet undersøgt hos patienter med andre former for lungesygdom. Det anbefales at holde patienten under observation i den første time for tegn og symptomer på bronkospasme efter administration af ADASUVE.

Hos patienter, der kan udvikle bronkospasme, skal behandlingen med en korttidsvirkende bronkodilerende beta-agonist, f.eks. salbutamol overvejes (se pkt. 4.2 og 4.8).

ADASUVE må ikke gives igen til patienter, der udvikler tegn eller symptomer fra luftvejene (se pkt. 4.3).

Hypoventilation

På grund af loxapins primære virkninger på CNS skal der udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til patienter med kompromitteret respiration, såsom patienter med nedsat opmærksomhed eller med CNS-depression forårsaget af alkohol eller andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiat m.v. (se pkt. 4.5).

Ældre patienter med demensrelateret psykose

ADASUVE er ikke undersøgt hos ældre patienter, herunder patienter med demensrelateret psykose. Kliniske undersøgelser har vist, at dødeligheden blandt ældre patienter med demensrelateret psykose er større med både atypiske og konventionelle antipsykotika end med placebo. ADASUVE er ikke indiceret til behandling af patienter med demensrelateret psykose.

Ekstrapyramidale symptomer.

Ekstrapyramidale symptomer (herunder akut dystoni) er kendt som klassevirkninger af antipsykotika. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til patienter med ekstrapyramidale symptomer i anamnesen.

Tardiv dyskinesi

Ved tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos patienter i behandling med loxapin bør seponering overvejes. Sådanne symptomer kan midlertidigt forværres eller endog opstå efter seponering af behandlingen.

Malignt neuroleptikasyndrom NMS

De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller uregelmæssigt blodtryk, takykardi, diaforese og hjerterytmie). Andre tegn kan være forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn og symptomer tydende på NMS eller høj feber af ukendt årsag uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, skal ADASUVE seponeres.

Hypotension

Der er beskrevet let hypotension i placebokontrollerede korttidsundersøgelser (24 timer) hos agiterede patienter, der fik ADASUVE. Hvis vasopressorbehandling er nødvendig, bør noradrenalin eller phenylefrin foretrækkes. Adrenalin bør ikke anvendes, da stimulation af beta-adrenoreceptorer kan forstærke hypotension i situationer med loxapin-induceret partiel alfa-adrenoceptorbloade (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulære virkninger

Der foreligger ingen oplysninger om anvendelse af ADASUVE hos patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom. Det frarådes at anvende ADASUVE til patientpopulationer med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnese med myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, der disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensiva).

QT-interval

ADASUVE synes ikke at være forbundet med klinisk relevant QT-forlængelse hverken ved en enkelt eller ved gentagne doser. Der bør udvises forsigtighed, når ADASUVE administreres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller familiær anamnese med QT-forlængelse og til patienter i samtidig behandling med andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet. Der savnes viden om den potentielle risiko for QTc-forlængelse ved interaktion med lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet.

Krampeanfald

Hos patienter med krampeanfald i anamnesen bør anvendelse af loxapin ske med forsigtighed, da det sænker krampetærsklen. Ved oral behandling med loxapin i antipsykotiske doser er der beskrevet krampeanfald, som kan forekomme hos patienter med epilepsi, selv om de er i løbende behandling med krampestillende medicin (se pkt. 4.5).

Antikolinerg aktivitet

På grund ADASUVEs antikolinerge virkning bør der udvises forsigtighed ved anvendelse til patienter med glaukom eller disposition for urinretention, navnlig ved samtidig administration af antikolinerge antiparkinsonmidler.

Intoksikation eller somatisk sygdom (delirium)

Virkningen og sikkerheden af ADASUVE er ikke vurderet hos patienter med agitation som følge af intoksikation eller somatisk sygdom (delirium). Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til berusede eller delirøse patienter (se pkt. 4.5).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Lægemedelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med produkter, der indeholder loxapin. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på DRESS og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis patienten har udviklet DRESS under brugen af loxapin, må behandlingen med produkter, der indeholder loxapin, ikke genoptages.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af benzodiazepiner eller andre hypnotika/sedativa eller respirationssupprimerende midler kan være forbundet med excessiv sedation og respirationsdepression eller respirationssvigt. Hvis der skønnes at være behov for behandling med benzodiazepin samtidig med loxapin, skal patienten overvåges for excessiv sedation og ortostatisk hypotension.

I et studie med inhaleret loxapin og intramuskulær lorazepam 1 mg i kombination fandtes ikke signifikante virkninger på respirationsfrekvens, pulsoximetri, blodtryk eller hjerterefrekvens sammenlignet med de enkelte lægemidler administreret hver for sig. Højere doser af lorazepam er ikke undersøgt. Virkningerne af kombinationen på sedation syntes at være additive.

ADASUVEs potentiale til at påvirke andre lægemidler

Loxapin forventes ikke at medføre klinisk betydningsfulde farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der enten metaboliseres af CYP-isoenzymer eller glukuronideres af humant UDP-glukuronyltransferase (UGT).

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af loxapin sammen med andre lægemidler, der vides at sænke krampetærsklen, f.eks. phenothiaziner eller butyrofenoner, clozapin, tricykliske antidepressiva eller selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), tramadol og mefloquin (se pkt. 4.4).

In vitro-undersøgelser har vist, at loxapin ikke er et substrat for P-glykoprotein (P-gp), skønt det hæmmer P-gp. I terapeutiske koncentrationer forventes det dog ikke at hæmme den P-gp-medierede transport af andre lægemidler i klinisk betydningsfuldt omfang.

På baggrund af loxapins primære CNS-virkninger bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE i kombination med alkohol eller andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. Anvendelse af loxapin hos patienter med alkohol- eller lægemiddelintoksikation (hvad enten der er tale om ordinerede eller ulovlige lægemidler) er ikke undersøgt. Loxapin kan medføre svær respirationsdepression, hvis det anvendes sammen med andre CNS-depressiva (se pkt. 4.4).

Andre lægemidlers potentiale til at påvirke ADASUVE

Loxapin er substrat for flavinholdige monooxygenaser (FMO) og adskillige CYP450-isoenzymer (se pkt. 5.2). Der er derfor kun begrænset risiko for metaboliske interaktioner ved påvirkning af blot en enkelt af disse isoformer. Der bør udvises forsigtighed ved sideløbende behandling med andre lægemidler, som enten hæmmer eller inducerer disse enzymer, navnlig hvis det pågældende lægemiddel vides at hæmme eller inducere flere af de enzymer, der medvirker ved metabolismen af loxapin. Sådanne lægemidler kan påvirke virkningen og sikkerheden af ADASUVE på uensartet måde. Om muligt bør samtidig brug af CYP1A2-hæmmere undgås (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin, enoxacin, propranolol og refecoxib).

Adrenalin

Koadministration af loxapin og adrenalin kan forværre eksisterende hypotension (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Nyfødte, der gentagne gange har været eksponeret for antipsykotika i tredje trimester af graviditeten, har efter fødslen risiko for bivirkninger, herunder ekstrapyramidale virkninger og/eller abstinenssymptomer af varierende grad og varighed. Der er indberettet agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsdepression og spiseforstyrrelser. Overvågning af nyfødte bør derfor overvejes. Under graviditet bør ADASUVE kun anvendes, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, i hvilket omfang loxapin eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Loxapin og dets metabolitter er imidlertid påvist at gå over i mælken hos lakterende hunde. Patienterne bør tilrådes at undgå amning i en periode på 48 timer efter at have fået loxapin og at kassere den mælk, der er produceret i mellemtiden.

Fertilitet

Der foreligger ikke specifikke data for loxapin vedrørende fertilitet hos mennesker. Det vides, at langtidsbehandling af mennesker med antipsykotika kan medføre nedsat libido og amenoré. Hos hunnrotter er iagttaget påvirkning af reproduktionen (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

ADASUVE påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af risiko for sedation/døsighed, træthed og svimmelhed bør patienterne ikke betjene farlige maskiner, herunder motorkøretøjer, før de er rimeligt sikre på, at loxapin ikke har påvirket dem negativt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkningerne i de kliniske undersøgelser bygger på to fase 3-undersøgelser og én fase 2A-korttidsundersøgelse (24 timer), der alle var placebokontrollerede og omfattede 524 voksne patienter med agitation i forbindelse med skizofreni eller bipolar lidelse.

I undersøgelserne blev bronkospasme sjældent fundet..

I specifikke fase 1 kliniske sikkerhedsforsøg i forsøgspersoner med astma eller KOL blev bronkospasme imidlertid almindeligt rapporteret og krævede ofte behandling med en korttidsvirkende beta-agonist bronkodilatator.

ADASUVE er derfor kontraindiceret til patienter med astma, KOL eller anden aktiv luftvejssygdom (se pkt. 4.3).

De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling med ADASUVE var dysgeusi, sedation/somnolens og svimmelhed (svimmelhed var hyppigere efter behandling med placebo end med loxapin).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i nedenstående liste er inddelt på følgende måde: Meget almindelige ($\geq 1/10$); almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$); sjældne ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$); meget sjældne ($\leq 1/10.000$).

Tabel 1: Bivirkninger

MedDRA systemorganklasse
Nervesystemet Meget almindelig: sedation/døsighed Almindelig: svimmelhed Ikke almindelig: dystoni, dyskinesi, okulogyration, tremor, akatisi/rastløshed
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig: hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig: halsirritation Ikke almindelig: bronkospasme (herunder stakåndethed)
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig: dysgeusi Almindelig: mundtørhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig: træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bronkospasme

I de placebokontrollerede kortvarige (24 timer) kliniske undersøgelser hos patienter med agitation ved skizofreni eller bipolar lidelse uden aktiv luftvejssygdom var bronkospasme og mulige symptomer på bronkospasme (herunder rhonchi, stakåndethed eller hoste) ikke almindelig hos patienter behandlet med ADASUVE. I de placebokontrollerede kliniske undersøgelser hos patienter med persisterende let til moderat astma eller moderat til svær KOL blev bronkospasme derimod indberettet som en meget almindelig bivirkning. Størstedelen af disse bivirkninger forekom inden for 25 minutter efter dosering, var af let til moderat sværhed og kunne lindres ved inhalation af en bronkodilator.

Bivirkninger ved kronisk oral brug af loxapin

Ved kronisk oral administration af loxapin er de indberettede bivirkninger sedation og døsighed, ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor, akatisi, rigiditet og dystoni), kardiovaskulære virkninger (f.eks. takykardi, hypotension, hypertension, ortostatisk hypotension, svimmelhed og synkope) samt antikolinerge virkninger (f.eks. øjentørhed, sløret syn og urinretention).

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering med ADASUVE i kliniske studier.

Symptomer

Ved accidentel overdosering vil tegnene og symptomerne afhænge af det indtagne antal enheder og den enkelte patients tolerance. Som forventeligt ud fra loxapins farmakologiske virkninger kan det

kliniske billede spænde fra let depression af CNS og hjerte-kar-systemet til dyb hypotension, respirationsdepression og bevidstløshed (se pkt. 4.4). Der bør udvises opmærksomhed over for mulige ekstrapyramidale symptomer og/eller krampeanfald. Derudover er nyresvigt beskrevet ved oral overdosering med loxapin.

Behandling

Behandlingen af overdosering er hovedsagelig symptomatisk og støttende. Svær hypotension kan tænkes at respondere på noradrenalin eller phenylefrin. Adrenalin bør ikke anvendes, da det kan forstærke eksisterende hypotension hos patienter med partiel adrenerg blokade (se pkt. 4.4 og 4.5). Svære ekstrapyramidale reaktioner bør behandles med antikolinerge antiparkinsonmidler eller diphenhydraminhydrochlorid, og antikonvulsiv behandling bør indledes efter behov. Herudover kan der suppleres med oxygen og intravenøst væsketilskud.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: psykoleptika, antipsykotika; ATC-kode: N05AH01

Virkningen af loxapin antages at være medieret ved højaffinitetsantagonisme med dopamin D2-receptorer og serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Loxapin bindes til noradrenerge, histaminerne og kolinerne receptorer, og dets interaktion med disse systemer kan muligvis påvirke dets spektrum af farmakologiske virkninger.

Der er iagttaget ændringer i excitabiliteten af subkortikale inhibitoriske områder i flere dyrearter med tilknyttet beroligende virkning og dæmpning af aggressiv adfærd.

Klinisk virkning

De to fase 3-undersøgelser omfattede patienter med akut agitation af mindst moderat grad (14 eller højere på skalaen "Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component" (PEC) (dårlig impuls kontrol, anspændthed, fjendtlighed, manglende samarbejdsvilje og uro). En betingelse for inklusion i undersøgelse 004-301 var diagnosen skizofreni. En betingelse for inklusion i undersøgelse 004-302 var diagnosen bipolar lidelse (i manisk eller blandet fase). Patienterne havde betydelig og langvarig psykisk sygdom ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4th edition [DSM-IV]), baseret på diagnose stillet flere år i forvejen og tidligere indlæggelser. Patienterne blev randomiseret til placebo, ADASUVE 4,5 mg, og ADASUVE 9,1 mg.

Gennemsnitsalderen for de randomiserede patienter var 43,1 år i undersøgelse 004-301 og 40,8 år i undersøgelse 004-302: Unge voksne (18-25 år) var sparsomt (7,3 %) repræsenteret i begge undersøgelser. Kvinder var sparsomt repræsenteret i skizofreniundersøgelsen (26,5 %), og ca. halvdelen af patienterne var mænd (49,7 %) i undersøgelse 004-302. Ca. 35 % af patienterne med skizofreni var på doseringstidspunktet i sideløbende behandling med antipsykotika, mens dette gjaldt ca. 13 % af patienterne med bipolar lidelse. I begge fase 3-undersøgelser var størstedelen af patienterne rygere; således var ca. 82 % aktive rygere blandt patienterne med skizofreni og 74 % blandt patienterne med bipolar lidelse.

Hvis agitationen ikke var aftaget tilstrækkeligt efter den første dosis, blev der givet endnu en dosis mindst to timer senere. En tredje dosis blev efter behov givet mindst 4 timer efter dosis 2. Der blev givet redningsmedicin (intramuskulært lorazepam) i det omfang, det var indiceret. Det primære endepunkt var den absolutte ændring i PEC-score fra baseline til 2 timer efter dosis 1 for de to styrker af ADASUVE sammenlignet med placebo. Blandt de øvrige endepunkter var responderende patienter i henhold til PEC og "Clinical Global Impression – Improvement" (CGI-I) på tidspunktet to timer efter

dosis 1, og det samlede antal patienter i hver gruppe, der fik 1, 2 eller 3 doser forsøgsmedicin med eller uden redningsmedicin. Som responderende patienter ansås patienter med ≥ 40 % mindskelse i total PEC-score fra baseline og patienter med en CGI-I-score på 1 (meget stærkt forbedret) eller 2 (stærkt forbedret).

Der var klart mindsket agitation 10 minutter efter dosis 1, som var det første vurderingstidspunkt, samt ved alle de efterfølgende vurderinger i den 24-timers vurderingsperiode. Dette gjaldt både for 4,5 mg og 9,1 mg doserne og både for patienter med skizofreni og bipolar lidelse.

Der var ingen forskelle i respons mellem undergrupper inddelt efter alder, race og køn.

Hovedresultaterne er angivet i nedenstående tabel.

Hovedresultaterne af de vigtigste kliniske undersøgelser af virkning: sammenligning mellem ADASUVE 4,5 mg og 9,1 mg

	Studie Patienter	004-301 Skizofreni			004-302 Bipolar lidelse		
	Behandling N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Ændring i PEC	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Ændring to timer efter dosering	-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
Ændring i PEC	30 min. efter dosering	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 timer efter dosering	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
CGI-I- respondere	% CGI-I- respondere	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
# nødvendige doser	Én	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	To	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Tre	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Rednings- medicin	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

*= p<0,0001 += p<0,01

PEC-respondere = ≥ 40 % ændring fra PEC ved baseline

CGI-I-respondere = score på 1 (meget stærkt forbedret) eller 2 (stærkt forbedret)

PBO = placebo SD=standarddeviation

I en støttende fase 2-enkeltdosisundersøgelse med i alt 129 patienter med skizofreni og skizoaffectiv sygdom var ændringen i PEC efter to timer -5,0 for placebo, -6,7 for ADASUVE 4,5 mg og -8,6 (p<0,001) for ADASUVE 9,1 mg. Der blev givet redningsmedicin til henholdsvis 32,6 %, 11,1 % og 14,6 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADASUVE i undergruppen af den pædiatriske population i alderen 0-12 år til behandling af skizofreni og i undergruppen i alderen 0-10 år til behandling af bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ADASUVE i undergruppen i alderen 12-18 år af den pædiatriske population til behandling af skizofreni og i undergruppen i alderen 10-18 år ved bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Loxapin absorberedes hurtigt efter administration af ADASUVE; den mediane tid ($T_{\max}$) til opnåelse af maksimal plasmakoncentration var således under 2 minutter. Hos raske forsøgspersoner var eksponeringen for loxapin i de første 2 timer efter administration (AUC_{0-2h} , der er et mål for tidlig eksponering med relevans for indsættelse af terapeutisk virkning,) 25,6 ng·t/ml for 4,5 mg dosen og 66,7 ng·t/ml for 9,1 mg dosen.

De farmakokinetiske parametre af loxapin blev bestemt efter gentagen administration af ADASUVE hver 4. time med i alt tre doser (på enten 4,5 mg eller 9,1 mg) hos patienter i kronisk, stabilt antipsykotisk behandlingsregimen. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration var den samme efter første og tredje dosis af ADASUVE, hvilket tyder på, at akkumuleringen er minimal i doseringstidsrummet på 4 timer.

Fordeling

Loxapin elimineres hurtigt fra plasma og fordeles i vævene. Efter oral administration til dyr fordeles loxapin fortrinsvis i lunger, hjerne, milt, hjerte og nyrer. Loxapin udviser 96,6 % plasmaproteinbinding hos mennesket.

Biotransformation

Loxapin metaboliseres for en stor del i leveren med dannelse af mange metabolitter. De vigtigste metaboliseringsveje er hydroxylering til 8-OH-loxapin og 7-OH-loxapin, N-oxidation til loxapin N-oxid og demetylering til amoxapin. Rangordenen af metabolitterne hos mennesker (baseret på systemisk eksponering) var for ADASUVE 8-OH-loxapin >> loxapin N-oxid > 7-OH-loxapin > amoxapin, med plasmakoncentrationer af 8-OH-loxapin i samme størrelsesorden som moderstoffets. 8-OH-loxapin er ikke farmakologisk aktiv over for D2-receptorer, hvorimod den mindre betydningsfulde metabolit 7-OH-loxapin har høj bindingsaffinitet til D2-receptorer.

Loxapin er substrat for adskillige CYP450-isoenzymer. *In vitro*-undersøgelser viste, at 7-OH-loxapin hovedsagelig dannes af CYP 3A4, og 2D6, 8-OH-loxapin hovedsagelig dannes af CYP1A2, amoxapin hovedsagelig dannes af CYP-3A4, -2C19 og -2C8, og loxapin N-oxid dannes af FMO.

Potentialet af loxapin og dets metabolitter (amoxapin, 7-OH-loxapin, 8-OH-loxapin og loxapin-N-oxid) til at hæmme CYP-medieret metabolisme af lægemidler er undersøgt *in vitro* for CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Der blev ikke observeret nogen signifikant hæmning. *In vitro* studier indikerer, at loxapin og 8-OH-loxapin ikke inducerer CYP 1A2, 2B6 eller 3A4 ved klinisk relevante koncentrationer. Herudover indikerer *in vitro* studier, at loxapin og 8-OH-loxapin ikke hæmmer UGT1A, 1A3, 1A4, 2B7 og 2B15.

Elimination

Loxapin elimineres hovedsagelig i de første 24 timer. Metabolitterne udskilles i urinen som konjugater og ukonjugeret i fæces. Den terminale eliminationshalveringstid ($T_{1/2}$) var 6-8 timer.

Linearitet/non-linearitet

Efter administration af ADASUVE var den gennemsnitlige plasmakoncentration af loxapin lineær i hele det kliniske dosisområde. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} og C_{max} udviste dosisafhængig stigning.

Farmakokinetik hos særlige patientpopulationer

Rygere

En populationsfarmakokinetisk sammenligning af eksponeringen hos rygere og ikke-rygere viste, at rygning har minimal indvirkning på eksponeringen for ADASUVE, skønt rygning inducerer CYP1A2. Der kræves ingen dosisjustering på grundlag af rygestatus.

Hos kvindelige rygere er eksponeringen (AUC_{inf}) for ADASUVE og dets aktive metabolit 7-OH-loxapin lavere end hos kvindelige ikke-rygere (forholdet 7-OH-loxapin/loxapin er 84 % mod 109 %), antagelig som følge af større clearance af loxapin hos rygere.

Demografi

Efter administration af ADASUVE var der ingen vigtige forskelle i eksponeringen for eller fordelingen af loxapin betinget af alder, køn, race, vægt eller legemsmasseindeks (BMI).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsdata viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet, bortset fra ændringer i de reproduktive væv som følge af den udstrakte farmakologiske effekt af loxapin. Tilsvarende ændringer, f.eks. gynækomasti, kendes hos mennesker, men kun efter langtidsadministration af lægemidler, der forårsager hyperprolaktinæmi.

Hunrotter ville efter oral behandling med loxapin ikke parre sig som følge af vedvarende diestrus. Studier af den embryo/føtale udvikling og perinatale studier har vist tegn på forsinket udvikling (reduceret vægt, forsinket ossifikation, hydronefroser, hydroureter og eller/udvidet nyrebækken med formindskede eller manglende papiller) samt øget perinatal og neonatal dødelighed hos afkommet af rotter, der fra midten af drægtighedsperioden blev behandlet med orale doser, der var mindre end den maksimale anbefalede humane dosis af ADASUVE, angivet som mg/m^2 (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ingen

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

Der er ingen særlige krav til opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Den hvide inhalator er støbt i medicinsk polycarbonat.

Hver inhalator leveres i en forsejlet pose af flerlaget aluminiumfolie. ADASUVE 4,5 mg, leveres i en karton á 1 eller 5 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/823/001 (5 enkeltdosisinhalatorer)
EU/1/13/823/003 (1 enkeltdosisinhalator)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. februar 2013
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADASUVE 9,1 mg, inhalationspulver, afdelt

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkelt dosis inhalator indeholder 10 mg loxapin og afgiver 9,1 mg loxapin.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt (inhalationspulver).

Hvid anordning med mundstykke i den ene ende og afrivningsflig i den modsatte ende.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ADASUVE er indiceret til hurtig kontrol af let til moderat agitation hos voksne patienter med skizofreni eller bipolar lidelse. Patienterne skal have sædvanlig behandling, så snart de akutte symptomer på agitation er under kontrol.

4.2 Dosering og administration

ADASUVE skal administreres i lægefagligt regi under direkte supervision af **en** sundhedsperson. Patienten skal observeres i den første time efter hver dosis for tegn og symptomer på bronkospasme.

En korttidsvirkende bronkodilaterende beta-agonist skal være til rådighed til behandling af eventuelle svære respiratoriske bivirkninger (bronkospasme).

Dosering

Den anbefalede initialdosis af ADASUVE er 9,1 mg. Om nødvendigt kan der gives endnu en dosis efter 2 timer. Der bør ikke gives mere end to doser.

I stedet for 9,1 mg kan der gives en lavere dosis på 4,5 mg, hvis den højere dosis ikke tåles af patienten, eller hvis lægen anser en lavere dosis for mere hensigtsmæssig.

Ældre

ADASUVEs sikkerhed og virkning hos patienter over 65 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

ADASUVE er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der foreligger ingen data.

Pædiatrisk population

ADASUVEs sikkerhed og virkning hos børn (under 18 år) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til inhalation. Produktet er pakket i en forseget pose.

Når produktet skal bruges, tages det ud af posen. Når afrivningsfligen fjernes, lyser en grøn lampe som tegn på, at produktet er klar til brug (Bemærk: Produktet skal bruges inden for 15 minutter, efter, afrivningsfligen er fjernet). Produktet administreres ved, at patienten inhalerer gennem mundstykket med en jævn, dyb indånding. Efter inhalation skal patienten tage mundstykket ud af munden og holde vejret et øjeblik. Lægemidlet er afgivet, når den grønne kontrollampe slukker. Anordningens yderside kan blive varm under brug. Dette er normalt.

Fuldstændig vejledning i brugen af ADASUVE er givet i anvisningerne til sundhedspersonalet i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller amoxapin.

Ved akutte tegn/symptomer fra luftvejene (f.eks. rhonchi) eller aktiv luftvejssygdom (såsom astma eller kronisk obstruktiv luftvejssygdom [KOL]) (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Det er vigtigt, at ADASUVE-inhalatoren bruges korrekt, så patienten får den fulde dosis af loxapin. Sundhedspersonalet skal kontrollere, at patienten anvender inhalatoren korrekt.

Effekten af ADASUVE kan være begrænset hos patienter på anden samtidig medicin, navnlig andre antipsykotika.

Bronkospasme

Bronkospasme er blevet rapporteret efter administration af ADASUVE, særligt hos patienter med astma eller KOL og blev typisk iagttaget inden for 25 minutter efter dosering (se pkt. 4.8). ADASUVE er derfor kontraindiceret hos patienter med astma eller KOL samt hos patienter med akutte tegn/symptomer fra luftvejene (f.eks. rhonchi) (se pkt. 4.3). ADASUVE er ikke blevet undersøgt hos patienter med andre former for lungesygdom. Det anbefales at holde patienten under observation i den første time for tegn og symptomer på bronkospasme efter administration af ADASUVE.

Hos patienter, der kan udvikle bronkospasme, skal behandlingen med en korttidsvirkende bronkodilaterende beta-agonist, f.eks. salbutamol overvejes (se pkt. 4.2 og 4.8).

ADASUVE må ikke gives igen til patienter, der udvikler tegn eller symptomer fra luftvejene (se pkt. 4.3).

Hypoventilation

På grund af loxapins primære virkninger på CNS skal der udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til patienter med kompromitteret respiration, såsom patienter med nedsat opmærksomhed eller med CNS-depression forårsaget af alkohol eller andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater m.v. (se pkt. 4.5).

Ældre patienter med demensrelateret psykose

ADASUVE er ikke undersøgt hos ældre patienter, herunder patienter med demensrelateret psykose. Kliniske undersøgelser har vist, at dødeligheden blandt ældre patienter med demensrelateret psykose

er større med både atypiske og konventionelle antipsykotika end med placebo. ADASUVE er ikke indiceret til behandling af patienter med demensrelateret psykose.

Ekstrapyramidale symptomer.

Ekstrapyramidale symptomer (herunder akut dystoni) er kendt som klassevirkninger af antipsykotika. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til patienter med ekstrapyramidale symptomer i anamnesen.

Tardiv dyskinesi

Ved tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos patienter i behandling med loxapin bør seponering overvejes. Sådanne symptomer kan midlertidigt forværres eller endog opstå efter seponering af behandlingen.

Malignt neuroleptikasyndrom NMS

De kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelrigiditet, ændret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller uregelmæssigt blodtryk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Andre tegn kan være forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Hvis en patient udvikler tegn og symptomer tydende på NMS eller høj feber af ukendt årsag uden yderligere kliniske manifestationer af NMS, skal ADASUVE seponeres.

Hypotension

Der er beskrevet let hypotension i placebokontrollerede korttidsundersøgelser (24 timer) hos agiterede patienter, der fik ADASUVE. Hvis vasopressorbehandling er nødvendig, bør noradrenalin eller phenylefrin foretrækkes. Adrenalin bør ikke anvendes, da stimulation af beta-adrenoreceptorer kan forstærke hypotension i situationer med loxapin-induceret partiel alfa-adrenoceptorblokada (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulære virkninger

Der foreligger ingen oplysninger om anvendelse af ADASUVE hos patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom. Det frarådes at anvende ADASUVE til patientpopulationer med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnese med myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, der disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensiva).

QT-intervallet

ADASUVE synes ikke at være forbundet med klinisk relevant QT-forlængelse hverken ved en enkelt eller ved gentagne doser. Der bør udvises forsigtighed, når ADASUVE administreres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller familiær anamnese med QT-forlængelse og til patienter i samtidig behandling med andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet. Der savnes viden om den potentielle risiko for QTc-forlængelse ved interaktion med lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet.

Krampeanfald

Hos patienter med krampeanfald i anamnesen bør anvendelse af loxapin ske med forsigtighed, da det sænker krampetærsklen. Ved oral behandling med loxapin i antipsykotiske doser er der beskrevet krampeanfald, som kan forekomme hos patienter med epilepsi, selv om de er i løbende behandling med krampestillende medicin (se pkt. 4.5).

Antikolinerg aktivitet

På grund ADASUVEs antikolinerge virkning bør der udvises forsigtighed ved anvendelse til patienter med glaukom eller disposition for urinretention, navnlig ved samtidig administration af antikolinerge antiparkinsonmidler.

Intoksikation eller somatisk sygdom (delirium)

Virksomheden og sikkerheden af ADASUVE er ikke vurderet hos patienter med agitation som følge af intoksikation eller somatisk sygdom (delirium). Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til berusede eller delirøse patienter (se pkt. 4.5).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med produkter, der indeholder loxapin. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på DRESS og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis patienten har udviklet DRESS under brugen af loxapin, må behandlingen med produkter, der indeholder loxapin, ikke genoptages.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af benzodiazepiner eller andre hypnotika/sedativa eller respirationssupprimerende midler kan være forbundet med excessiv sedation og respirationsdepression eller respirationssvigt. Hvis der skønnes at være behov for behandling med benzodiazepin samtidig med loxapin, skal patienten overvåges for excessiv sedation og ortostatisk hypotension.

I et studie med inhaleret loxapin og intramuskulær lorazepam 1mg i kombination fandtes ikke signifikante virkninger på respirationsfrekvens, pulsoxiometri, blodtryk eller hjerterefrekvens sammenlignet med de enkelte lægemidler administreret hver for sig. Højere doser af lorazepam er ikke undersøgt. Virkningerne af kombinationen på sedation syntes at være additive.

ADASUVEs potentiale til at påvirke andre lægemidler

Loxapin forventes ikke at medføre klinisk betydningsfulde farmakokinetiske interaktioner med lægemidler, der enten metaboliseres af CYP-isoenzymer eller glukuronideres af humant UDP-glukuronyltransferase (UGT).

Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af loxapin sammen med andre lægemidler, der vides at sænke krampetærsklen, f.eks. phenothiaziner eller butyrofenoner, clozapin, tricykliske antidepressiva eller selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), tramadol og mefloquin (se pkt. 4.4).

In vitro-undersøgelser har vist, at loxapin ikke er et substrat for P-glykoprotein (P-gp), skønt det hæmmer P-gp. I terapeutiske koncentrationer forventes det dog ikke at hæmme den P-gp-medierede transport af andre lægemidler i klinisk betydningsfuldt omfang.

På baggrund af loxapins primære CNS-virkninger bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE i kombination med alkohol eller andre centralt virkende lægemidler, f.eks. anxiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiatier osv. Anvendelse af loxapin hos patienter med alkohol- eller lægemiddelintoksikation (hvad enten der er tale om ordinerede eller ulovlige lægemidler) er ikke undersøgt. Loxapin kan medføre svær respirationsdepression, hvis det anvendes sammen med andre CNS-depressiva (se pkt. 4.4).

Andre lægemidlers potentiale til at påvirke ADASUVE

Loxapin er substrat for flavinholdige monooxygenaser (FMO) og adskillige CYP450-isoenzymer (se pkt. 5.2). Der er derfor kun begrænset risiko for metaboliske interaktioner ved påvirkning af blot en enkelt af disse isoformer. Der bør udvises forsigtighed ved sideløbende behandling med andre

lægemidler, som enten hæmmer eller inducerer disse enzymer, navnlig hvis det pågældende lægemiddel vides at hæmme eller inducere flere af de enzymer, der medvirker ved metabolismen af loxapin. Sådanne lægemidler kan påvirke virkningen og sikkerheden af ADASUVE på uensartet måde. Om muligt bør samtidig brug af CYP1A2-hæmmere undgås (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin, enoxacin, propranolol og refecoxib).

Adrenalin

Koadministration af loxapin og adrenalin kan forværre eksisterende hypotension (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Nyfødte, der gentagne gange har været eksponeret for antipsykotika i tredje trimester af graviditeten, har efter fødslen risiko for bivirkninger, herunder ekstrapyramidale virkninger og/eller abstinenssymptomer af varierende grad og varighed. Der er indberettet agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsdepression og spiseforstyrrelser. Overvågning af nyfødte bør derfor overvejes. Under graviditet bør ADASUVE kun anvendes, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, i hvilket omfang loxapin eller dets metabolitter udskilles i modermælk. Loxapin og dets metabolitter er imidlertid påvist at gå over i mælken hos lakterende hunde. Patienterne bør tilrådes at undgå amning i en periode på 48 timer efter at have fået loxapin og at kassere den mælk, der er produceret i mellemtiden.

Fertilitet

Der foreligger ikke specifikke data for loxapin vedrørende fertilitet hos mennesker. Det vides, at langtidsbehandling af mennesker med antipsykotika kan medføre nedsat libido og amenoré. Hos hunnrotter er iagttaget påvirkning af reproduktionen (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

ADASUVE påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af risiko for sedation/døsighed, træthed og svimmelhed bør patienterne ikke betjene farlige maskiner, herunder motorkøretøjer, før de er rimeligt sikre på, at loxapin ikke har påvirket dem negativt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Vurderingen af bivirkningerne i de kliniske undersøgelser bygger på to fase 3-undersøgelser og én fase 2A-korttidsundersøgelse (24 timer), der alle var placebokontrollerede og omfattede 524 voksne patienter med agitation i forbindelse med skizofreni eller bipolar lidelse.

I undersøgelserne blev bronkospasme sjældent fundet.

I specifikke fase 1 kliniske sikkerhedsforsøg i forsøgspersoner med astma eller KOL blev bronkospasme imidlertid almindeligt rapporteret og krævede ofte behandling med en korttidsvirkende beta-agonist bronkodilatator. ADASUVE er derfor kontraindiceret til patienter med astma, KOL eller anden aktiv luftvejssygdom (se pkt. 4.3).

De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling med ADASUVE var dysgeusi, sedation/somnolens og svimmelhed (svimmelhed var hyppigere efter behandling med placebo end med loxapin).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i nedenstående liste er inddelt på følgende måde: Meget almindelige ($\geq 1/10$); almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$); sjældne ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$); meget sjældne ($\leq 1/10.000$).

Tabel 1: Bivirkninger

MedDRA systemorganklasse
Nervesystemet Meget almindelig: sedation/døsighed Almindelig: svimmelhed Ikke almindelig: dystoni, dyskinesi, okulogyration, tremor, akatysi/rastløshed
Vaskulære sygdomme Ikke almindelig: hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig: halsirritation Ikke almindelig: bronkospasme (herunder stakåndethed)
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig: dysgeusi Almindelig: mundtørhed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig: træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bronkospasme

I de placebokontrollerede kortvarige (24 timer) kliniske undersøgelser hos patienter med agitation ved skizofreni eller bipolar lidelse uden aktiv luftvejssygdom var bronkospasme og mulige symptomer på bronkospasme (herunder rhonchi, stakåndethed eller hoste) ikke almindelig hos patienter behandlet med ADASUVE. I de placebokontrollerede kliniske undersøgelser hos patienter med persisterende let til moderat astma eller moderat til svær KOL blev bronkospasme derimod indberettet som en meget almindelig bivirkning. Størstedelen af disse bivirkninger forekom inden for 25 minutter efter dosering, var af let til moderat sværhed og kunne lindres ved inhalation af en bronkodilator.

Bivirkninger ved kronisk oral brug af loxapin

Ved kronisk oral administration af loxapin er de indberettede bivirkninger sedation og døsighed, ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor, akatysi, rigiditet og dystoni), kardiovaskulære virkninger (f.eks. takykardi, hypotension, hypertension, ortostatisk hypotension, svimmelhed og synkope) samt antikolinerge virkninger (f.eks. øjentørhed, sløret syn og urinretention).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering med ADASUVE i kliniske studier.

Symptomer

Ved accidentel overdosering vil tegnene og symptomerne afhænge af det indtagne antal enheder og den enkelte patients tolerance. Som forventeligt ud fra loxapins farmakologiske virkninger kan det kliniske billede spænde fra let depression af CNS og hjerte-kar-systemet til dyb hypotension, respirationsdepression og bevidstløshed (se pkt. 4.4). Der bør udvises opmærksomhed over for mulige ekstrapyramidale symptomer og/eller krampeanfald. Derudover er nyresvigt beskrevet ved oral overdosering med loxapin.

Behandling

Behandlingen af overdosering er hovedsagelig symptomatisk og støttende. Svær hypotension kan tænkes at respondere på noradrenalin eller phenylefrin. Adrenalin bør ikke anvendes, da det kan forstærke eksisterende hypotension hos patienter med partiel adrenerg blokade (se pkt. 4.4 og 4.5). Svære ekstrapyramidale reaktioner bør behandles med antikolinerge antiparkinsonmidler eller diphenhydraminhydrochlorid, og antikonvulsiv behandling bør indledes efter behov. Herudover kan der suppleres med oxygen og intravenøst væsketilskud.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: psykoleptika, antipsykotika; ATC-kode: N05AH01

Virkningen af loxapin antages at være medieret ved højaffinitetsantagonisme med dopamin D2-receptorer og serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Loxapin bindes til noradrenerge, histaminerige og kolinerige receptorer, og dets interaktion med disse systemer kan muligvis påvirke dets spektrum af farmakologiske virkninger.

Der er iagttaget ændringer i excitabiliteten af subkortikale inhibitoriske områder i flere dyrearter med tilknyttet beroligende virkning og dæmpning af aggressiv adfærd.

Klinisk virkning

De to fase 3-undersøgelser omfattede patienter med akut agitation af mindst moderat grad (14 eller højere på skalaen "Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component" (PEC) (dårlig impuls kontrol, anspændthed, fjendtlighed, manglende samarbejdsvilje og uro). En betingelse for inklusion i undersøgelse 004-301 var diagnosen skizofreni. En betingelse for inklusion i undersøgelse 004-302 var diagnosen bipolar lidelse (i manisk eller blandet fase). Patienterne havde betydelig og langvarig psykisk sygdom ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4th edition [DSM-IV]), baseret på diagnose stillet flere år i forvejen og tidligere indlæggelser. Patienterne blev randomiseret til placebo, ADASUVE 4,5 mg, og ADASUVE 9,1 mg.

Gennemsnitsalderen for de randomiserede patienter var 43,1 år i undersøgelse 004-301 og 40,8 år i undersøgelse 004-302: Unge voksne (18-25 år) var sparsomt (7,3 %) repræsenteret i begge undersøgelser. Kvinder var sparsomt repræsenteret i skizofreniundersøgelsen (26,5 %), og ca. halvdelen af patienterne var mænd (49,7 %) i undersøgelse 004-302. Ca. 35 % af patienterne med skizofreni var på doseringstidspunktet i sideløbende behandling med antipsykotika, mens dette gjaldt ca. 13 % af patienterne med bipolar lidelse. I begge fase 3-undersøgelser var størstedelen af patienterne rygere; således var ca. 82 % aktive rygere blandt patienterne med skizofreni og 74 % blandt patienterne med bipolar lidelse.

Hvis agitationen ikke var aftaget tilstrækkeligt efter den første dosis, blev der givet endnu en dosis mindst to timer senere. En tredje dosis blev efter behov givet mindst 4 timer efter dosis 2. Der blev givet redningsmedicin (intramuskulært lorazepam) i det omfang, det var indiceret. Det primære endepunkt var den absolutte ændring i PEC-score fra baseline til 2 timer efter dosis 1 for de to styrker af ADASUVE sammenlignet med placebo. Blandt de øvrige endepunkter var responderende patienter i henhold til PEC og "Clinical Global Impression – Improvement" (CGI-I) på tidspunktet to timer efter

dosis 1, og det samlede antal patienter i hver gruppe, der fik 1, 2 eller 3 doser forsøgsmedicin med eller uden redningsmedicin. Som responderende patienter ansås patienter med ≥ 40 % mindskelse i total PEC-score fra baseline og patienter med en CGI-I-score på 1 (meget stærkt forbedret) eller 2 (stærkt forbedret).

Der var klart mindsket agitation 10 minutter efter dosis 1, som var det første vurderingstidspunkt, samt ved alle de efterfølgende vurderinger i den 24-timers vurderingsperiode. Dette gjaldt både for 4,5 mg og 9,1 mg doserne og både for patienter med skizofreni og bipolar lidelse.

Der var ingen forskelle i respons mellem undergrupper inddelt efter alder, race og køn.

Hovedresultaterne er angivet i nedenstående tabel.

Hovedresultaterne af de vigtigste kliniske undersøgelser af virkning: sammenligning mellem ADASUVE 4,5 mg og 9,1 mg

	Studie Patienter	004-301 Skizofreni			004-302 Bipolar lidelse		
	Behandling N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Ændring i PEC	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Ændring to timer efter dosering	-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
Ændring i PEC	30 min. efter dosering	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 timer efter dosering	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
CGI-I-respondere	% CGI-I-respondere	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
# nødvendige doser	Én	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	To	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Tre	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Redningsmedicin	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

*= p<0,0001 ⁺= p<0,01

PEC-respondere = ≥ 40 % ændring fra PEC ved baseline

CGI-I-respondere = score på 1 (meget stærkt forbedret) eller 2 (stærkt forbedret)

PBO = placebo SD=standarddeviation

I en støttende fase 2-enkeltdosisundersøgelse med i alt 129 patienter med skizofreni og skizoaffektiv sygdom var ændringen i PEC efter to timer -5,0 for placebo, -6,7 for ADASUVE 4,5 mg og -8,6 (p<0,001) for ADASUVE 9,1 mg. Der blev givet redningsmedicin til henholdsvis 32,6 %, 11,1 % og 14,6 % af patienterne.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ADASUVE i undergruppen af den pædiatriske population i alderen 0-12 år til behandling af skizofreni og i undergruppen i alderen 0-10 år til behandling af bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ADASUVE i undergruppen i alderen 12-18 år af den pædiatriske population til behandling af skizofreni og i undergruppen i alderen 10-18 år ved bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Loxapin absorberedes hurtigt efter administration af ADASUVE; den mediane tid (T_{max}) til opnåelse af maksimal plasmakoncentration var således under 2 minutter. Hos raske forsøgspersoner var eksponeringen for loxapin i de første 2 timer efter administration (AUC_{0-2h} , der er et mål for tidlig eksponering med relevans for indsættelse af terapeutisk virkning,) 25,6 ng*t/ml for 4,5 mg dosen og 66,7 ng*t/ml for 9,1 mg dosen.

De farmakokinetiske parametre af loxapin blev bestemt efter gentagen administration af ADASUVE hver 4. time med i alt tre doser (på enten 4,5 mg eller 9,1 mg) hos patienter i kronisk, stabilt antipsykotisk behandlingsregimen. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration var den samme efter første og tredje dosis af ADASUVE, hvilket tyder på, at akkumuleringen er minimal i doseringstidsrummet på 4 timer.

Fordeling

Loxapin elimineres hurtigt fra plasma og fordeles i vævene. Efter oral administration til dyr fordeles loxapin fortrinsvis i lunger, hjerne, milt, hjerte og nyrer. Loxapin udviser 96,6 % plasmaproteinbinding hos mennesket.

Biotransformation

Loxapin metaboliseres for en stor del i leveren med dannelse af mange metabolitter. De vigtigste metaboliseringsveje er hydroxylering til 8-OH-loxapin og 7-OH-loxapin, N-oxidation til loxapin N-oxid og demetylering til amoxapin. Rangordenen af metabolitterne hos mennesker (baseret på systemisk eksponering) var for ADASUVE 8-OH-loxapin >> loxapin N-oxid > 7-OH-loxapin > amoxapin, med plasmakoncentrationer af 8-OH-loxapin i samme størrelsesorden som moderstoffets. 8-OH-loxapin er ikke farmakologisk aktiv over for D2-receptorer, hvorimod den mindre betydningsfulde metabolit 7-OH-loxapin har høj bindingsaffinitet til D2-receptorer.

Loxapin er substrat for adskillige CYP450-isoenzymer. *In vitro*-undersøgelser viste, at 7-OH-loxapin hovedsagelig dannes af CYP 3A4, og 2D6, 8-OH-loxapin hovedsagelig dannes af CYP1A2, amoxapin hovedsagelig dannes af CYP-3A4, -2C19 og -2C8, og loxapin N-oxid dannes af FMO.

Potentialet af loxapin og dets metabolitter (amoxapin, 7-OH-loxapin, 8-OH-loxapin, og loxapin-N-oxid) til at hæmme CYP-medieret metabolisering af lægemidler er undersøgt *in vitro* for CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Der blev ikke observeret nogen signifikant hæmning. *In vitro* studier indikerer, at loxapin og 8-OH-loxapin ikke inducerer CYP 1A2, 2B6 eller 3A4 ved klinisk relevante koncentrationer. Herudover indikerer *in vitro* studier, at loxapin og 8-OH-loxapin ikke hæmmer UGT1A, 1A3, 1A4, 2B7 og 2B15.

Elimination

Loxapin elimineres hovedsagelig i de første 24 timer. Metabolitterne udskilles i urinen som konjugater og ukonjugeret i fæces. Den terminale eliminationshalveringstid ($T_{1/2}$) var 6-8 timer.

Linearitet/non-linearitet

Efter administration af ADASUVE var den gennemsnitlige plasmakoncentration af loxapin lineær i hele det kliniske dosisområde. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} og C_{max} udviste dosisafhængig stigning.

Farmakokinetik hos særlige patientpopulationer

Rygere

En populationsfarmakokinetisk sammenligning af eksponeringen hos rygere og ikke-rygere viste, at rygning har minimal indvirkning på eksponeringen for ADASUVE, skønt rygning inducerer CYP1A2. Der kræves ingen dosisjustering på grundlag af rygestatus.

Hos kvindelige rygere er eksponeringen (AUC_{inf}) for ADASUVE og dets aktive metabolit 7-OH-loxapin lavere end hos kvindelige ikke-rygere (forholdet 7-OH-loxapin/loxapin er 84 % mod 109 %), antagelig som følge af større clearance af loxapin hos rygere.

Demografi

Efter administration af ADASUVE var der ingen vigtige forskelle i eksponeringen for eller fordelingen af loxapin betinget af alder, køn, race, vægt eller legemsmasseindeks (BMI).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske sikkerhedsdata viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet, bortset fra ændringer i de reproduktive væv som følge af den udstrakte farmakologiske effekt af loxapin. Tilsvarende ændringer, f.eks. gynækomasti, kendes hos mennesker, men kun efter langtidsadministration af lægemidler, der forårsager hyperprolaktinæmi.

Hunrotter ville efter oral behandling med loxapin ikke parre sig som følge af vedvarende diestrus. Studier af den embryoføtale udvikling og perinatale studier har vist tegn på forsinket udvikling (reduceret vægt, forsinket ossifikation, hydronefroze, hydroureter og eller/udvidet nyrebækken med formindskede eller manglende papiller) samt øget perinatal og neonatal dødelighed hos afkommet af rotter, der fra midten af drægtighedsperioden blev behandlet med orale doser, der var mindre end den maksimale anbefalede humane dosis af ADASUVE, angivet som mg/m^2 (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Ingen

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

Der er ingen særlige krav til opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Den hvide inhalator er støbt i medicinsk polycarbonat.

Hver inhalator leveres i en forseglet pose af flerlaget aluminiumfolie. ADASUVE 9,1 mg, leveres i en karton á 1 eller 5 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/823/002 (5 enkeltdosisinhalatorer)

EU/1/13/823/003 (1 enkeltdosisinhalator)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. februar 2013

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere foranstaltninger til risikominimering

Før markedsføring i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen træffe aftale om et uddannelsesprogram med de nationale kompetente myndigheder.

Efter drøftelse og aftale med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat, hvor ADASUVE markedsføres, drager indehaveren af markedsføringstilladelsen omsorg for, at alle sundhedspersonale, der forventes at anvende ADASUVE, ved lanceringen og efter lanceringen får udleveret en informationspakke med følgende elementer:

- produktresumé, indlægsseddel og etikettering
- uddannelsesmateriale til sundhedspersoner

Hovedpunkter, uddannelsesmateriale skal omfatte:

- Oplysninger om ADASUVE, herunder den godkendte indikation i henhold til produktresuméet:
”ADASUVE er indiceret til hurtig kontrol af let til moderat agitation hos voksne patienter

med skizofreni eller bipolar lidelse. Patienterne skal have sædvanlig behandling, så snart de akutte symptomer på agitation er under kontrol”.

- Detaljeret beskrivelse af fremgangsmåden ved administration af ADASUVE:

ADASUVE skal administreres i lægefagligt regi under supervision af **en** sundhedsperson.

Den anbefalede initialdosis af ADASUVE er 9,1 mg. Om nødvendigt kan der gives endnu en dosis efter 2 timer. Der bør ikke gives mere end to doser.

- Patientens klargøring forud for administrationen og efterfølgende overvågning:

Patienten skal observeres i den første time efter hver dosis for tegn og symptomer på bronkospasme.

- Håndtering af tidlige tegn og symptomer på bronkospasme:

En korttidsvirkende bronkodilaterende beta-agonist skal anvendes til behandling af eventuelle svære respiratoriske bivirkninger.

- Før administration af ADASUVE:

ADASUVE må ikke anvendes til patienter med aktiv luftvejssygdom såsom patienter med astma eller KOL.

ADASUVE må ikke anvendes til patienter med akutte tegn/symptomer fra luftvejene.

Der bør udvises forsigtighed, når ADASUVE administreres til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller familiær anamnese med QT-forlængelse og til patienter i samtidig behandling med andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver, afdelt
loxapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver inhalator afgiver 4,5 mg loxapin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalationspulver, afdelt

1 enkeltdosisinhalator

5 enkeltdosisinhalatorer

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

Kun til engangsbrug

Produktet er pakket i en forsegleet pose og skal blive i posen, til det er klar til brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/823/001 (5 enkeltdosisinhalatorer)
EU/1/13/823/003 (1 enkeltdosisinhalator)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

POSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver
loxapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver inhalator afgiver 4,5 mg loxapin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver

Én enkeltdosisinhalator

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Brugsanvisning indlagt

Læs indlægssedlen før brug

Til inhalation

Brugsanvisning

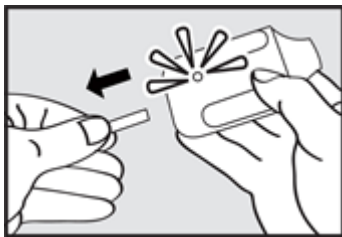
Læs følgende fem punkter, før ADASUVE administreres til en patient:

1. Åben posen. Undgå at åbne posen, før produktet skal bruges.

Riv folieposen op og tag inhalatoren ud af pakningen.



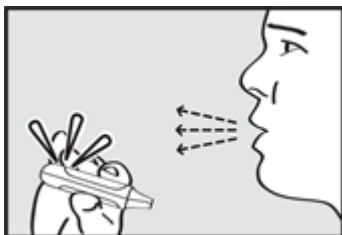
2. Træk fligen af. Træk plastfligen på bagsiden af inhalatoren af med et fast greb. Den grønne lampe lyser som tegn på, at inhalatoren er klar til brug.



Inhalatoren skal anvendes inden for 15 minutter, efter at fligen er revet af (eller indtil den grønne lampe slukker) for at undgå automatisk deaktivering af inhalatoren.

Bed patienten om følgende:

3. Ånd ud. Hold inhalatoren væk fra munden og ånd helt ud, så lungerne tømmes for luft.



4. Inhalér. Inhalér gennem mundstykket med en stabil, dyb indånding.

VIGTIGT: Se efter, at den grønne lampe slukker, når patienten inhalerer.



5. Hold vejret. Tag mundstykket ud af munden og hold vejret et øjeblik.



Bemærk: Hvis den grønne lampe bliver ved med at lyse, efter at patienten har inhaleret, skal patienten gentage punkt 3 til 5.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN
--

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes til patienter med astma, KOL eller akutte luftvejssymptomer

En korttidsvirkende bronkodilaterende beta-agonist bør være til rådighed til behandling af eventuel bronkospasme.

I den første time efter hver dosis skal patienterne observeres for tegn og symptomer på bronkospasme.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/823/001 (5 enkeltdosisinhalatorer)
EU/1/13/823/003 (1 enkeltdosisinhalator)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

17	ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
-----------	---

18.	ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
------------	--

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ANORDNINGENS HUS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADASUVE, inhalationspulver, 4,5 mg
loxapin

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4,5 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver, afdelt
loxapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver inhalator afgiver 9,1 mg loxapin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalationspulver, afdelt

1 enkeltdosisinhalator

5 enkeltdosisinhalatorer

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation

Kun til engangsbrug

Produktet er pakket i en forsegleet pose og skal blive i posen, til det er klar til brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Via Carlos III, 94
08028- Barcelona
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/823/002 (5 enkeltdosisinhalatorer)
EU/1/13/823/004 (1 enkeltdosisinhalator)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

POSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver
loxapin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver inhalator afgiver 9,1 mg loxapin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver

Én enkeltdosisinhalator

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Brugsanvisning indlagt

Læs indlægssedlen før brug

Til inhalation

Brugsanvisning

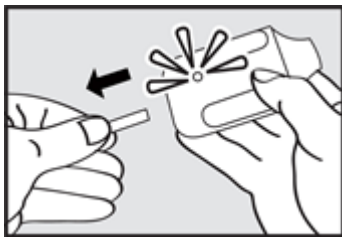
Læs følgende fem punkter, før ADASUVE administreres til en patient:

1. Åben posen. Undgå at åbne posen, før produktet skal bruges.

Riv folieposen op og tag inhalatoren ud af pakningen.



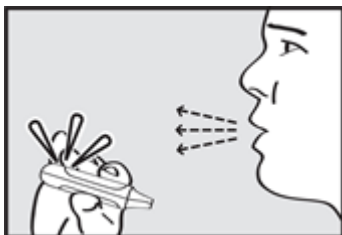
2. Træk fligen af. Træk plastfligen på bagsiden af inhalatoren af med et fast greb. Den grønne lampe lyser som tegn på, at inhalatoren er klar til brug.



Inhalatoren skal anvendes inden for 15 minutter, efter at fligen er revet af (eller indtil den grønne lampe slukker) for at undgå automatisk deaktivering af inhalatoren.

Bed patienten om følgende:

3. Ånd ud. Hold inhalatoren væk fra munden og ånd helt ud, så lungerne tømmes for luft.



4. Inhalér. Inhalér gennem mundstykket med en stabil, dyb indånding.

VIGTIGT: Se efter, at den grønne lampe slukker, når patienten inhalerer.



5. Hold vejret. Tag mundstykket ud af munden og hold vejret et øjeblik.



Bemærk: Hvis den grønne lampe bliver ved med at lyse, efter at patienten har inhaleret, skal patienten gentage punkt 3 til 5.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke anvendes til patienter med astma, KOL eller akutte luftvejssymptomer

En korttidsvirkende bronkodilaterende beta-agonist bør være til rådighed til behandling af eventuel bronkospasme.

I den første time efter hver dosis skal patienterne observeres for tegn og symptomer på bronkospasme.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/823/002 (5 enkeltdosisinhalatorer)
EU/1/13/823/004 (1 enkeltdosisinhalator)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

17	ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
-----------	---

18.	ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
------------	--

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ANORDNINGENS HUS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

ADASUVE, inhalationspulver, 9,1 mg
loxapin

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

9,1 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver, afdelt loxapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADASUVE
3. Sådan skal du bruge ADASUVE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADASUVE indeholder det aktive stof loxapin, som er et antipsykotisk lægemiddel. ADASUVE virker ved at blokere visse kemiske stoffer i hjernen (neurotransmittere) såsom dopamin og serotonin. Derved virker det beroligende og dæmper aggressiv adfærd.

ADASUVE anvendes til at behandle akutte symptomer på let til moderat rastløs uro (agitation) hos voksne patienter med skizofreni eller bipolar (mani-depressiv) sygdom. Disse sygdomme er karakteriseret ved symptomer såsom:

- (skizofreni) tilbøjelighed til at høre, se eller føle ting, der ikke er der, mistænksomhed, vrangforestillinger, usammenhængende tale og springende adfærd samt følelsesmæssig træghed. Sygdommen kan desuden bevirke, at man føler sig nedtrykt, skyldig, bekymret eller anspændt.
- (bipolar sygdom) følelse af at være "høj", meget energisk, med mindre søvnbehov end normalt, taler meget hurtigt med hurtige indskydelser og undertiden stærk irritabilitet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADASUVE

Brug ikke ADASUVE

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller amoxapin
- hvis du har hvæsende vejrtrækning eller er stakåndet
- hvis du har problemer med lungerne såsom astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du får ADASUVE, vil lægen eller sygeplejersken tale med dig og afgøre, om ADASUVE er velegnet til dig.

- ADASUVE kan medføre forsnævring af luftvejene (bronkospasme), hvæsende vejrtrækning, hoste, trykken for brystet og stakåndethed. Dette kan typisk indtræde inden for 25 minutter efter anvendelsen.

- Neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er et sæt symptomer, der kan optræde, når man tager antipsykotisk medicin, herunder ADASUVE. Symptomerne kan bestå af høj feber, muskelstivhed og ujævn eller hurtig hjerterytme eller puls. NMS kan være dødeligt. Tag ikke ADASUVE igen, hvis du får NMS.
- Antipsykotiske lægemidler som ADASUVE kan medføre ukontrollerede bevægelser såsom skæren ansigt, rækken tunge, smækken med læberne, trutmund, hurtig blinken og hurtige bevægelser af ben, arme eller fingre. Hvis dette optræder, kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen med ADASUVE.
- Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til patienter, der er berusede eller har delirium.
- Der er blevet rapporteret om alvorlige hudreaktioner herunder lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS) i forbindelse med behandling med loxapin. Søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer efter brugen af ADASUVE: udbredt udslæt, forhøjet kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder.

Inden du begynder behandlingen med ADASUVE, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du:

- har eller har haft vejrtrækningsproblemer som astma eller andre kroniske lungesygdomme som bronkitis eller emfysem
- har eller har haft hjerteproblemer eller slagtilfælde
- har eller har haft for lavt eller for højt blodtryk
- har eller har haft kramper
- har eller har haft grøn stær (for højt væsketryk i øjet)
- har eller har haft tilbageholdelse af urinen
- tidligere har fået ADASUVE og har fået hvæsende vejrtrækning eller stakåndethed
- nogensinde har haft ukontrollerede muskel- eller øjenbevægelser, manglende koordination eller vedvarende muskelsammentrækning eller har følt dig rastløs eller ude af stand til at sidde stille
- er ældre med demens (svækkelse af hukommelsen og andre åndsevner)
- nogensinde har udviklet et alvorligt, udbredt hududslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder.

Børn og unge

ADASUVE er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med ADASUVE

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig, herunder:

- adrenalin
- medicin mod vejrtrækningsproblemer
- medicin, der kan medføre kramperisiko (f.eks. clozapin, tricykliske antidepressiva eller selektive serotoninoptagshæmmere [SSRI], tramadol, mefloquin)
- medicin mod Parkinsons sygdom
- lorazepam eller anden centralt virkende medicin (til behandling af angst, depression, smerter eller søvnløshed) eller andre lægemidler, der medfører søvnighed
- narkotiske (ulovlige) stoffer
- medicin som fluvoxamin, propranolol og enoxacin samt anden medicin, der hæmmer leverenzymet CYP450 1A2.
- medicin mod skizofreni, depression eller smerter, da det kan øge kramperisikoen

Anvendelse af ADASUVE sammen med adrenalin kan medføre blodtryksfald.

Brug af ADASUVE sammen med alkohol

Da ADASUVE virker på nervesystemet, bør du undgå alkoholindtagelse, når du får ADASUVE.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Du skal undgå at amme i et tidsrum af 48 timer efter at have fået loxapin, og du skal kassere den mælk, der i mellemtiden er produceret.

Følgende symptomer kan optræde hos nyfødte børn af mødre, der flere gange har fået antipsykotiske lægemidler i de sidste tre måneder af graviditeten: rysten, muskelstivhed og/eller muskelsvaghed, søvnighed, rastløs uro, vejrtrækningsproblemer og vanskelighed ved at spise. Hvis dit spædbørn får nogen af disse symptomer, kan det være nødvendigt at kontakte lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Undgå at føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner efter at have fået ADASUVE, før du ved, hvordan ADASUVE påvirker dig, da svimmelhed, sløvhed og søvnighed er indberettet som mulige bivirkninger af ADASUVE.

3. Sådan skal du bruge ADASUVE

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Den sædvanlige startdosis er 9,1 mg. Efter to timer kan lægen udskrive endnu en dosis efter nøje vurdering af din tilstand. Din dosis kan også blive sat ned til 4,5 mg, hvis lægen mener, at det er en bedre dosis til at behandle din tilstand.

Du vil få ADASUVE under opsyn af en læge eller sygeplejerske.

ADASUVE er til inhalation. Når lægen eller sygeplejersken har klargjort ADASUVE til dig, vil du blive bedt om at tage apparatet i hånden, ånde ud og derefter tage mundstykket i munden, inhalere lægemidlet gennem inhalatoren og derefter holde vejret et øjeblik.

Hvis du har brugt for meget ADASUVE

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret for, at du får mere ADASUVE, end du mener er nødvendigt. Hvis man har fået for meget ADASUVE, kan det give et eller flere af følgende symptomer: ekstrem træthed eller søvnighed, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, irritation i halsen eller ubehagelig smag i munden eller ukontrollerede muskel- eller øjenbevægelser.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får nogen af følgende bivirkninger, skal du straks tale med lægen og holde op med at tage lægemidlet:

- alle vejrtrækningssymptomer, såsom hvæsen, hoste, stakåndethed eller trykken i brystet, da dette kan skyldes, at lægemidlet irriterer dine luftveje (ikke almindeligt, medmindre du har astma eller KOL)
- svimmelhed eller besvimelse, som følge af, at lægemidlet sænker blodtrykket (ikke almindeligt)
- forværring af uro eller omtågethed, navnlig i forbindelse med feber eller muskelstivhed (sjældent). disse symptomer kan være forbundet med den alvorlige tilstand neuroleptisk malignt syndrom (NMS).

Sig det også til lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger, der også kan optræde ved brug af andre former af dette lægemiddel:

Meget almindelig (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede): ubehagelig smag i munden eller søvnighed

Almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede): svimmelhed, irritation i halsen eller træthed

Ikke almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede): ukontrollerede muskel- eller øjenbevægelser, manglende koordination, vedvarende muskelsammentrækning, rastløshed eller manglende evne til at sidde stille

Andre bivirkninger, der er blevet sat i forbindelse med langvarig indtagelse af loxapin gennem munden, og som kan være relevante for ADASUVE, er svimmelhed, når man rejser sig op, øget hjerterytme, øget blodtryk, sløret syn, øjentørhed og mindske vandladning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar ADASUVE utilgængeligt for børn.

Brug ikke ADASUVE efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke ADASUVE, hvis posen er åben eller flænget, eller hvis der er tegn på fysisk beskadigelse af lægemidlet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADASUVE indeholder:

Aktivt stof: loxapin. Hver enkelt dosis inhalator indeholder 5 mg loxapin og afgiver 4,5 mg loxapin.

Udseende og pakningsstørrelser

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver, afdelt, består af en hvid engangsinhalator af plast, der indeholder en enkelt dosis af loxapin. Hver inhalator er pakket i en forseglede foliepose. ADASUVE 4,5 mg leveres i en karton med 1 eller 5 enkelt dosis inhalatorer.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +34 93 600 37 00

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +34 93 600 37 00

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

Ferrer Internacional, S.A.
Tlf: +34 93 600 37 00

Malta

Ferrer Internacional, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Deutschland

Ferrer Deutschland GmbH
Tel: +49 (0) 2407 502311 0

Nederland

Ferrer Internacional, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

Ferrer Internacional, S.A.
Tlf: +34 93 600 37 00

Ελλάδα

Ferrer Galenica S.A.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 5037244-0

España

Ferrer Farma, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals Poland
Sp. z o. o.
Tel: +48 22 5428180

France

Ferrer Internacional, S.A.
Tél: +34 93 600 37 00

Portugal

Ferrer Portugal, S.A.
Tel: +351 214449600

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 5037244-0

România

Galenica S.A.
Tel: +30 210 52 81 700

Ireland

Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 5037244-0

Ísland

Ferrer Internacional, S.A.
Sími: +34 93 600 37 00

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Italia

Suomi/Finland

Angelini S.p.A.
Tel: +39 06 780531

Ferrer Internacional, S.A.
Puh/Tel: +34 93 600 37 00

Κύπρος
Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Sverige
Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00

Latvija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Denne indlægsseddel blev senest ændret

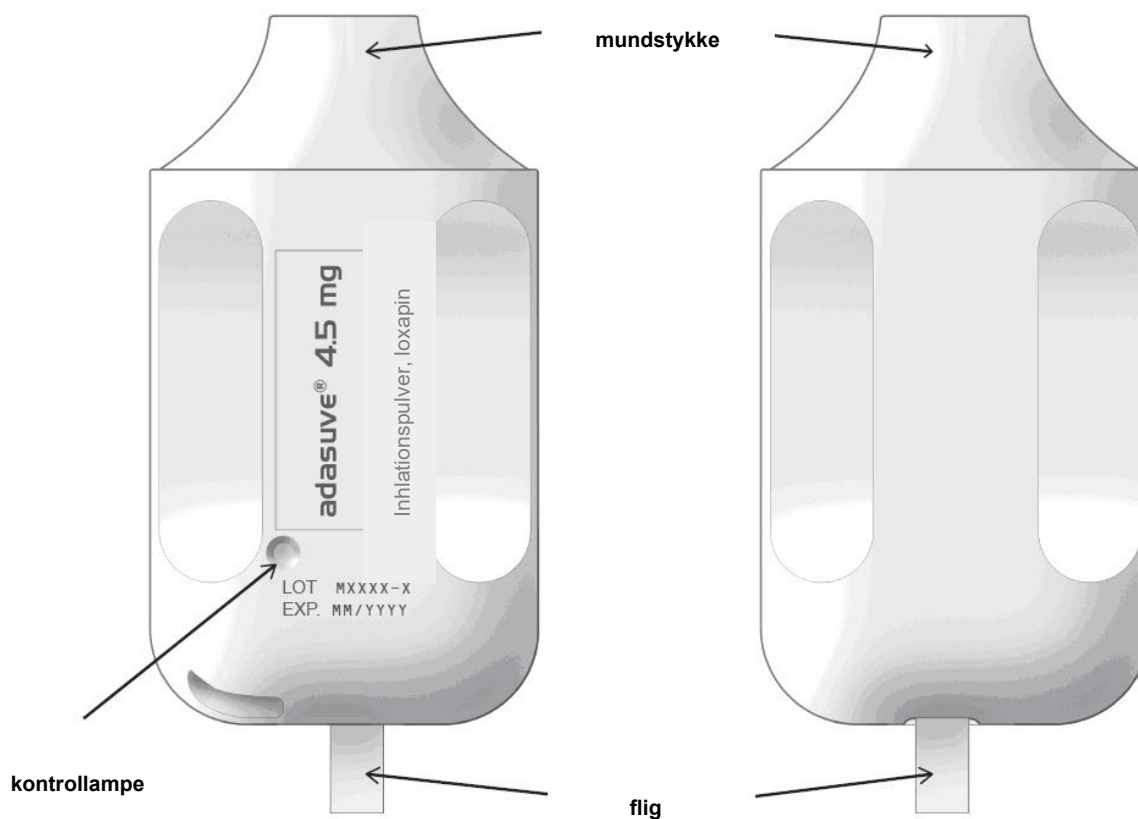
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Læs alle anvisninger inden brug. Se nærmere i produktresuméet.

Bliv fortrolig med ADASUVE: Nedenstående tegning viser de vigtige detaljer ved ADASUVE.



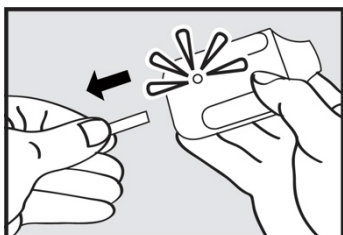
- ADASUVE leveres i en forseglet pose.
- Når ADASUVE inhalatoren tages ud af posen, er kontrollampen slukket.
- Kontrollampen lyser (grønt), når plastfligen trækkes af. Inhalatoren er derefter klar til brug.
- Kontrollampen slukker automatisk igen, når lægemidlet inhaleres.

Læs følgende 5 punkter, før ADASUVE administreres til patienten:



1. Åben posen

Undgå at åbne posen, før produktet skal bruges. Riv folieposen op og tag inhalatoren ud af pakningen.

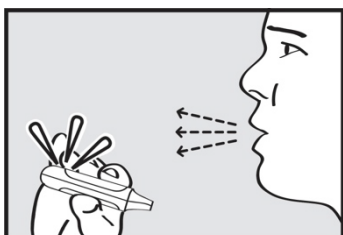


2. Træk fligen af

Træk plastfligen på bagsiden af inhalatoren af med et fast greb. Den grønne lampe lyser som tegn på, at inhalatoren er klar til brug.

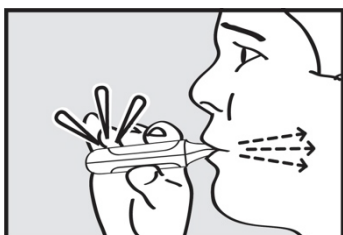
Inhalatoren skal anvendes inden for 15 minutter, efter at fligen er revet af (eller indtil den grønne lampe slukker) for at undgå automatisk deaktivering af inhalatoren.

Bed patienten om følgende:



3. Ånd ud

Hold inhalatoren væk fra munden og ånd helt ud, så lungerne tømmes for luft.



4. Inhalér

Inhalér gennem mundstykket med en stabil, dyb indånding.

VIGTIGT: Se efter, at den grønne lampe slukker, når patienten inhalerer.



5. Hold vejret

Tag mundstykket ud af munden og hold vejret et øjeblik.

BEMÆRK: Hvis den grønne lampe bliver ved med at lyse efter at patienten har inhaleret, skal patienten gentage punkt 3-5.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver, afdelt loxapin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADASUVE
3. Sådan skal du bruge ADASUVE
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADASUVE indeholder det aktive stof loxapin, som er et antipsykotisk lægemiddel. ADASUVE virker ved at blokere visse kemiske stoffer i hjernen (neurotransmittere) såsom dopamin og serotonin. Derved virker det beroligende og dæmper aggressiv adfærd.

ADASUVE anvendes til at behandle akutte symptomer på let til moderat rastløs uro (agitation) hos voksne patienter med skizofreni eller bipolar (maniodepressiv) sygdom. Disse sygdomme er karakteriseret ved symptomer såsom:

- (skizofreni) tilbøjelighed til at høre, se eller føle ting, der ikke er der, mistænksomhed, vrangforestillinger, usammenhængende tale og springende adfærd samt følelsesmæssig træghed. Sygdommen kan desuden bevirke, at man føler sig nedtrykt, skyldig, bekymret eller anspændt.
- (bipolar sygdom) følelse af at være "høj", meget energisk, med mindre søvnbehov end normalt, taler meget hurtigt med hurtige indskydelser og undertiden stærk irritabilitet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADASUVE

Brug ikke ADASUVE

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller amoxapin
- hvis du har hvæsende vejrtrækning eller er stakåndet
- hvis du har problemer med lungerne såsom astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du får ADASUVE, vil lægen eller sygeplejersken tale med dig og afgøre, om ADASUVE er velegnet til dig.

- ADASUVE kan medføre forsnævring af luftvejene (bronkospasme), hvæsende vejrtrækning, hoste, trykken for brystet og stakåndethed. Dette kan typisk indtræde inden for 25 minutter efter anvendelsen.
- Neuroleptisk malignt syndrom (NMS) er et sæt symptomer, der kan optræde, når man tager antipsykotisk medicin, herunder ADASUVE. Symptomerne kan bestå af høj feber, muskelstivhed og ujævn eller hurtig hjerterytme eller puls. NMS kan være dødeligt. Tag ikke ADASUVE igen, hvis du får NMS.
- Antipsykotiske lægemidler som ADASUVE kan medføre ukontrollerede bevægelser såsom skæren ansigt, rækken tunge, smækken med læberne, trutmund, hurtig blinken og hurtige bevægelser af ben, arme eller fingre. Hvis dette optræder, kan det være nødvendigt at stoppe behandlingen med ADASUVE.
- Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ADASUVE til patienter, der er berusede eller har delirium.
- Der er blevet rapporteret om alvorlige hudreaktioner herunder lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS) i forbindelse med behandling med loxapin. Søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer efter brugen af ADASUVE: udbredt udslæt, forhøjet kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder.

Inden du begynder behandlingen med ADASUVE, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du:

- har eller har haft vejrtrækningsproblemer som astma eller andre kroniske lungesygdomme som bronkitis eller emfysem
- har eller har haft hjerteproblemer eller slagtilfælde
- har eller har haft for lavt eller for højt blodtryk
- har eller har haft kramper
- har eller har haft grøn stær (for højt væskestryk i øjet)
- har eller har haft tilbageholdelse af urinen
- tidligere har fået ADASUVE og har fået hvæsende vejrtrækning eller stakåndethed
- nogensinde har haft ukontrollerede muskel- eller øjenbevægelser, manglende koordination eller vedvarende muskelsammentrækning eller har følt dig rastløs eller ude af stand til at sidde stille
- er ældre med demens (svækkelse af hukommelsen og andre åndsevner)
- nogensinde har udviklet et alvorligt, udbredt hududslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder.

Børn og unge

ADASUVE er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med ADASUVE

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig, herunder:

- adrenalin
- medicin mod vejrtrækningsproblemer
- medicin, der kan medføre kramperisiko (f.eks. clozapin, tricykliske antidepressiva eller selektive serotoningenoptagshæmmere [SSRI], tramadol, mefloquin)
- medicin mod Parkinsons sygdom
- lorazepam eller anden centralt virkende medicin (til behandling af angst, depression, smerter eller søvnløshed) eller andre lægemidler, der medfører søvnighed
- narkotiske (ulovlige) stoffer
- medicin som fluvoxamin, propranolol og enoxacin samt anden medicin, der hæmmer leverenzymet CYP450 1A2.
- medicin mod skizofreni, depression eller smerter, da det kan øge kramperisikoen

Anvendelse af ADASUVE sammen med adrenalin kan medføre blodtryksfald.

Brug af ADASUVE sammen med alkohol

Da ADASUVE virker på nervesystemet, bør du undgå alkoholindtagelse, når du får ADASUVE.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Du skal undgå at amme i et tidsrum af 48 timer efter at have fået loxapin, og du skal kassere den mælk, der i mellemtiden er produceret.

Følgende symptomer kan optræde hos nyfødte børn af mødre, der flere gange har fået antipsykotiske lægemidler i de sidste tre måneder af graviditeten: rysten, muskelstivhed og/eller muskelsvaghed, søvnighed, rastløs uro, vejrtrækningsproblemer og vanskelighed ved at spise. Hvis dit spædbørn får nogen af disse symptomer, kan det være nødvendigt at kontakte lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Undgå at føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner efter at have fået ADASUVE, før du ved, hvordan ADASUVE påvirker dig, da svimmelhed, sløvhed og søvnighed er indberettet som mulige bivirkninger af ADASUVE.

3. Sådan skal du bruge ADASUVE

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller sygeplejersken.

Den sædvanlige startdosis er 9,1 mg. Efter to timer kan lægen udskrive endnu en dosis efter nøje vurdering af din tilstand. Din dosis kan også blive sat ned til 4,5 mg, hvis lægen mener, at det er en bedre dosis til at behandle din tilstand.

Du vil få ADASUVE under opsyn af en læge eller sygeplejerske.

ADASUVE er til inhalation. Når lægen eller sygeplejersken har klargjort ADASUVE til dig, vil du blive bedt om at tage apparatet i hånden, ånde ud og derefter tage mundstykket i munden, inhalere lægemidlet gennem inhalatoren og derefter holde vejret et øjeblik.

Hvis du har brugt for meget ADASUVE

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret for, at du får mere ADASUVE, end du mener er nødvendigt. Hvis man har fået for meget ADASUVE, kan det give et eller flere af følgende symptomer: ekstrem træthed eller søvnighed, vejrtrækningsbesvær, lavt blodtryk, irritation i halsen eller ubehagelig smag i munden eller ukontrollerede muskel- eller øjenbevægelser.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis du får nogen af følgende bivirkninger, skal du straks tale med lægen og holde op med at tage lægemidlet:

- alle vejrtrækningssymptomer, såsom hvæsen, hoste, stakåndethed eller trykken i brystet, da dette kan skyldes, at lægemidlet irriterer dine luftveje (ikke almindeligt, medmindre du har astma eller KOL)
- svimmelhed eller besvimelse, som følge af, at lægemidlet sænker blodtrykket (ikke almindeligt)
- forværring af uro eller omtågethed, navnlig i forbindelse med feber eller muskelstivhed (sjældent). disse symptomer kan være forbundet med den alvorlige tilstand neuroleptisk malignt syndrom (NMS).

Sig det også til lægen, hvis du får nogen af følgende bivirkninger, der også kan optræde ved brug af andre former af dette lægemiddel:

Meget almindelig (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede): ubehagelig smag i munden eller søvnighed

Almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede): svimmelhed, irritation i halsen eller træthed

Ikke almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede): ukontrollerede muskel- eller øjenbevægelser, manglende koordination, vedvarende muskelsammentrækning, rastløshed eller manglende evne til at sidde stille

Andre bivirkninger, der er blevet sat i forbindelse med langvarig indtagelse af loxapin gennem munden, og som kan være relevante for ADASUVE, er svimmelhed, når man rejser sig op, øget hjerterytme, øget blodtryk, sløret syn, øjentørhed og mindsket vandladning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar ADASUVE utilgængeligt for børn.

Brug ikke ADASUVE efter den udløbsdato, der står på etiketten. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pose indtil anvendelsen for at beskytte mod lys og fugt.

Brug ikke ADASUVE, hvis posen er åben eller flænget, eller hvis der er tegn på fysisk beskadigelse af lægemidlet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADASUVE indeholder:

Aktivt stof: loxapin. Hver enkeltdosisinhalator indeholder 10 mg loxapin og afgiver 9,1 mg loxapin.

Udseende og pakningsstørrelser

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver, afdelt, består af en hvid engangsinhalator af plast, der indeholder en enkelt dosis af loxapin. Hver inhalator er pakket i en forseglet foliepose. ADASUVE 9,1 mg leveres i en karton med 1 eller 5 enkeltdosisinhalatorer.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94

08028- Barcelona
Spanien

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +34 93 600 37 00

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

Ferrer Internacional, S.A.
Tél/Tel: +34 93 600 37 00

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals
GmbH Tel.: +36 1 3192633

Danmark

Ferrer Internacional, S.A.
Tlf: +34 93 600 37 00

Malta

Ferrer Internacional, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Deutschland

Ferrer Deutschland GmbH
Tel: +49 (0) 2407 502311 0

Nederland

Ferrer Internacional, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

Ferrer Internacional, S.A.
Tlf: +34 93 600 37 00

Ελλάδα

Ferrer Galenica S.A.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 5037244-0

España

Ferrer Internacional, S.A.
Tel.: +34 93 600 37 00

Polska

AOP Orphan Poland Sp. z o. o.
Tel: +48 22 5428180

France

Ferrer Farma, S.A.
Tél: +34 93 600 37 00

Portugal

Ferrer Portugal, S.A.
Tel: +351 214449600

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 5037244-0

România

Galenica S.A.
Tel: +30 210 52 81 700

Ireland

Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 5037244-0

Ísland

Ferrer Internacional, S.A.
Sími: +34 93 600 37 00

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Italia

Angelini S.p.A.
Tel: +39 06 780531

Suomi/Finland

Ferrer Internacional, S.A.
Puh/Tel: +34 93 600 37 00

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Sverige

Ferrer Internacional, S.A.
Tel: +34 93 600 37 00

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

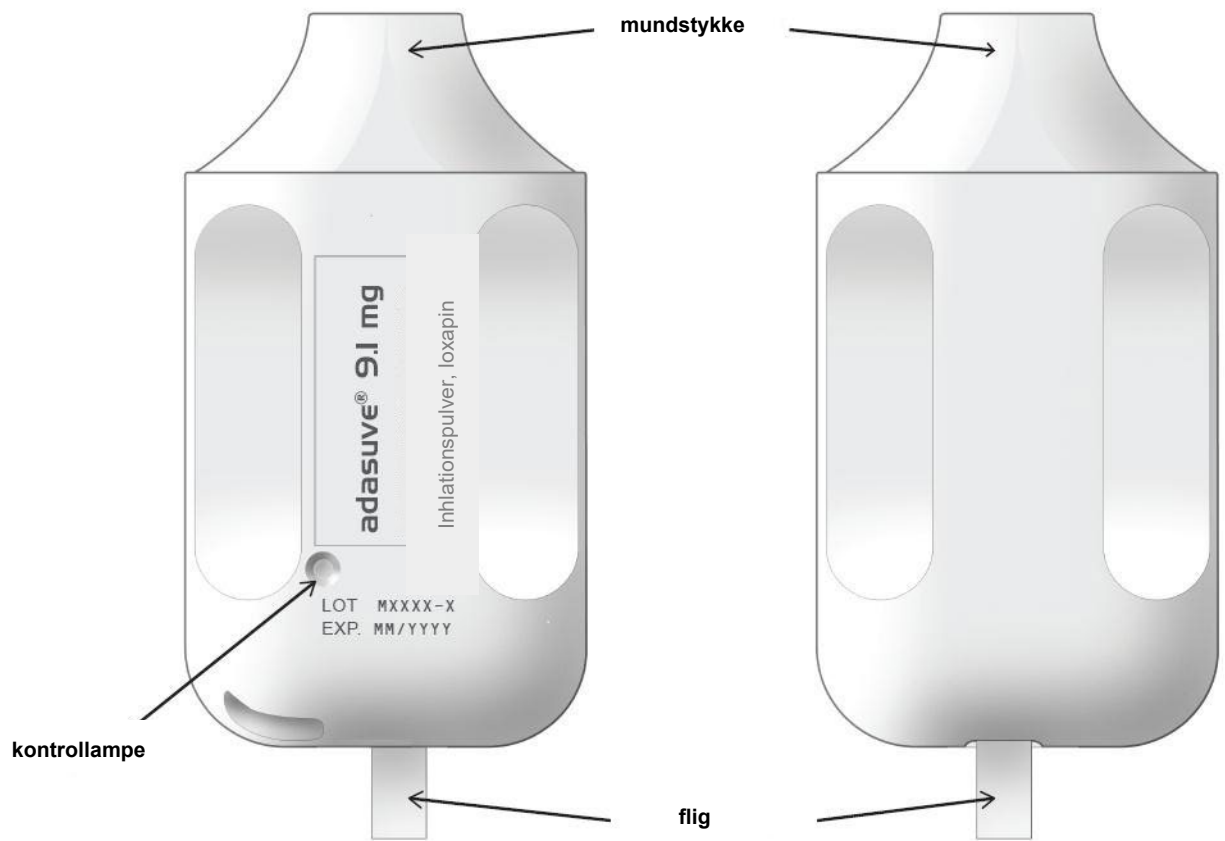
Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Læs alle anvisninger inden brug. Se nærmere i produktresuméet.

Bliv fortrolig med ADASUVE: Nedenstående tegning viser de vigtige detaljer ved ADASUVE.



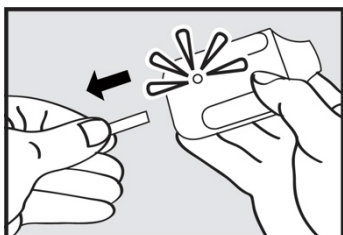
- ADASUVE leveres i en forseglet pose.
- Når ADASUVE inhalatoren tages ud af posen, er kontrollampen slukket.
- Kontrollampen lyser (grønt), når plastfligen trækkes af. Inhalatoren er derefter klar til brug.
- Kontrollampen slukker automatisk igen, når lægemidlet inhaleres.

Læs følgende 5 punkter, før ADASUVE administreres til patienten:



1. Åben posen

Undgå at åbne posen, før produktet skal bruges. Riv folieposen op og tag inhalatoren ud af pakningen.

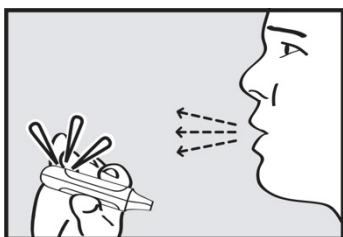


2. Træk fligen af

Træk plastfligen på bagsiden af inhalatoren af med et fast greb. Den grønne lampe lyser som tegn på, at inhalatoren er klar til brug.

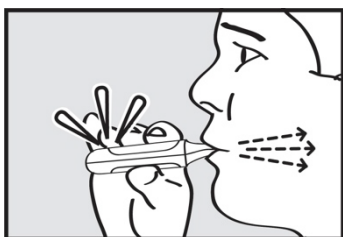
Inhalatoren skal anvendes inden for 15 minutter, efter at fligen er revet af (eller indtil den grønne lampe slukker) for at undgå automatisk deaktivering af inhalatoren.

Bed patienten om følgende:



3. Ånd ud

Hold inhalatoren væk fra munden og ånd helt ud, så lungerne tømmes for luft.



4. Inhalér

Inhalér gennem mundstykket med en stabil, dyb indånding.

VIGTIGT: Se efter, at den grønne lampe slukker, når patienten inhalerer.



5. Hold vejret

Tag mundstykket ud af munden og hold vejret et øjeblik.

BEMÆRK: Hvis den grønne lampe bliver ved med at lyse, efter at patienten har inhaleret, skal patienten gentage punkt 3-5.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsførings- tilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for loxapin (inhalationspulver, afdelt) er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske reaktioner (DRESS) fra litteraturen, herunder en case report med meget stærk evidens (bekræftet DRESS-diagnose med RegiSCAR 6 og en positiv hudtest for loxapin), er PRAC af den opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem loxapin (inhalationspulver, afdelt) og DRESS i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder loxapin (inhalationspulver, afdelt) bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for loxapin (inhalationspulver, afdelt) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende loxapin (inhalationspulver, afdelt) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.