

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADASUVE 4,5 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Einzeldosis-Inhalator enthält 5 mg Loxapin und gibt 4,5 mg Loxapin ab.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)

Weißes Gehäuse, das an einem Ende ein Mundstück und am anderen Ende eine herausragende Lasche aufweist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ADASUVE wird zur schnellen Kontrolle von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung angewendet. Die Patienten sollten unmittelbar nach der Kontrolle von akuten Agitationssymptomen eine reguläre Behandlung erhalten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ADASUVE muss in medizinischem Umfeld und unter direkter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Die Patienten müssen nach jeder Dosis 1 Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

**Es muss eine bronchodilatatorische Therapie mit einem kurzwirksamen Betasympathomimetikum für die Behandlung von möglichen schwerwiegenden respiratorischen Nebenwirkungen (Bronchospasmus) verfügbar sein.**

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von ADASUVE beträgt 9,1 mg. Da diese Dosis mit dieser Stärke (ADASUVE 4,5 mg) nicht erreicht werden kann, sollte zu Beginn ADASUVE 9,1 mg angewendet werden. Falls erforderlich, kann nach 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet werden. Es dürfen nicht mehr als zwei Dosen angewendet werden.

Es kann eine niedrigere Dosis von 4,5 mg angewendet werden, wenn die Dosis von 9,1 mg zuvor vom Patienten nicht vertragen wurde oder wenn der Arzt eine niedrigere Dosis für angemessener hält.

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Patienten im Alter von über 65 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung*

ADASUVE wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Kindern (unter 18 Jahren) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zur Inhalation. Das Arzneimittel ist in einem versiegelten Beutel verpackt.

Es wird aus dem Beutel genommen, wenn es benötigt wird. Sobald die Lasche entfernt ist, leuchtet ein grünes Licht auf, mit dem angezeigt wird, dass das Arzneimittel zur Anwendung bereit ist (Hinweis: Das Arzneimittel muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Herausziehen der Lasche angewendet werden). Der Wirkstoff wird von dem Patienten über das Mundstück mit einem gleichmäßigen tiefen Atemzug eingeatmet. Nach Abschluss der Inhalation nimmt der Patient das Mundstück aus dem Mund und hält kurz den Atem an. Wenn das grüne Licht erlischt, wurde der Wirkstoff abgegeben. Die Außenseite des Gehäuses kann sich während der Anwendung erwärmen. Dies ist normal.

Die vollständige Anleitung zur Anwendung von ADASUVE ist im Abschnitt mit den Informationen für das medizinische Fachpersonal in der Packungsbeilage zu finden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Amoxapin.

Patienten mit akuten respiratorischen Zeichen/Symptomen (z. B. Keuchen) oder aktiven Atemwegserkrankungen (wie beispielsweise Patienten mit Asthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung [COPD]) (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Für die Abgabe der vollständigen Dosis von Loxapin ist die korrekte Anwendung des ADASUVE-Inhalators wichtig.

Das medizinische Fachpersonal muss sicherstellen, dass der Patient den Inhalator richtig anwendet.

ADASUVE kann eine eingeschränkte Wirksamkeit aufweisen, wenn der Patient begleitend mit anderen Arzneimitteln, insbesondere anderen Antipsychotika, behandelt wird.

### Bronchospasmus

Nach der Gabe von ADASUVE wurden Bronchospasmen beobachtet, vor allem bei Patienten mit Asthma oder COPD, die in der Regel innerhalb von 25 Minuten nach Anwendung einer Dosis auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist ADASUVE bei Patienten mit Asthma oder COPD sowie bei Patienten mit akuten Anzeichen/Symptomen der Atemwege (z. B. Keuchen) (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert. ADASUVE wurde nicht bei Patienten mit anderen Formen von Lungenerkrankungen untersucht. Es wird empfohlen, die Patienten während der ersten Stunde nach der Gabe von ADASUVE auf Anzeichen und Symptome eines Bronchospasmus zu beobachten.

Patienten, bei denen ein Bronchospasmus auftritt, können mit einem kurzwirksamen bronchodilatatorischen Betasympathomimetikum, wie beispielsweise Salbutamol, behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

ADASUVE darf bei Patienten, die irgendwelche respiratorischen Zeichen/Symptome entwickeln, nicht wieder angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Hypoventilation

Da Loxapin primär auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkt, muss ADASUVE bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion mit Vorsicht angewendet werden, wie beispielsweise bei hypovigilanten Patienten oder Patienten mit zentralnervöser Depression, die durch Alkohol oder andere zentral wirkende Arzneimittel bedingt ist, zu denen Anxiolytika, die meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opiate usw. zählen (siehe Abschnitt 4.5).

### Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

ADASUVE wurde bei älteren Patienten, einschließlich jenen mit Demenz-assoziiertes Psychose, nicht untersucht. Klinische Studien sowohl mit atypischen als auch mit konventionellen Antipsychotika haben gezeigt, dass für ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Placebo besteht. ADASUVE ist für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose nicht indiziert.

### Extrapyramidale Symptome

Extrapyramidale Symptome (einschließlich akuter Dystonie) sind bekannte Klasseneffekte von Antipsychotika. ADASUVE ist bei Patienten mit anamnestisch bekannten extrapyramidalen Symptomen mit Vorsicht anzuwenden.

### Tardive Dyskinesie

Wenn bei einem Patienten während der Behandlung mit Loxapin Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden. Die Symptome können sich zeitweise verschlimmern oder sogar erst nach Absetzen der Behandlung auftreten.

### Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder ungeklärtes hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS aufweist, muss ADASUVE abgesetzt werden.

### Hypotonie

Leichte Hypotonie wurde in placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 24 Stunden) bei agitierten Patienten beobachtet, die ADASUVE angewendet hatten. Falls eine blutdrucksteigernde Behandlung erforderlich ist, wird Noradrenalin oder Phenylephrin bevorzugt. Adrenalin sollte nicht angewendet werden, da eine Stimulation der Beta-Adrenozeptoren bei einer Loxapin-induzierten partiellen Alpha-Adrenozeptorblockade zu einer Verschlimmerung der Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es liegen keine Daten zur Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankungen vor. ADASUVE wird nicht empfohlen für Patientengruppen mit anamnestisch bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt oder ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Überleitungsstörungen in der Vorgeschichte), zerebrovaskulären

Erkrankungen oder Beschwerden, die für Hypotonie prädisponieren können (Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln).

#### QT-Intervall

Eine klinisch relevante QT-Verlängerung scheint mit einer Einzeldosis oder mit einer Mehrfachgabe von ADASUVE nicht im Zusammenhang zu stehen. Vorsicht ist geboten, wenn ADASUVE bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese angewendet wird sowie bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern. Das potenzielle Risiko für QTc-Verlängerungen bei einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall bekanntermaßen verlängern, ist nicht bekannt.

#### Krampfanfälle/Konvulsionen

Bei Patienten mit Krampfleiden in der Anamnese ist Loxapin mit Vorsicht anzuwenden, da es die Anfallsschwelle herabsetzt. Krampfanfälle wurden bei Patienten berichtet, die Loxapin in antipsychotischen Dosismengen oral einnehmen, und können bei Epilepsiepatienten selbst bei Aufrechterhaltung einer routinemäßigen Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Anticholinerge Wirkung

Aufgrund der anticholinergen Wirkung ist bei der Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit Glaukom oder Tendenz zum Harnverhalt Vorsicht geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe eines anticholinergen Arzneimittels gegen Parkinson.

#### Intoxikation oder organische Erkrankungen (Delirium)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Patienten mit Agitiertheit infolge von Intoxikation oder organischer Erkrankung (Delirium) sind nicht erwiesen. Vorsicht ist bei der Anwendung von ADASUVE bei vergifteten oder deliranten Patienten geboten (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen oder anderen hypnosedativen oder atemdepressiven Arzneimitteln kann mit übermäßiger Sedierung und Atemdepression oder Atemversagen verbunden sein. Wenn zusätzlich zu Loxapin eine Behandlung mit einem Benzodiazepin für notwendig erachtet wird, muss der Patient auf übermäßige Sedierung und orthostatische Hypotonie überwacht werden.

In einer Studie mit inhalativ verabreichtem Loxapin in Kombination mit intramuskulär verabreichtem Lorazepam (1mg) traten, im Vergleich zur Einzelgabe der Präparate, keine signifikanten Effekte auf die Respirationsrate, die Pulsoxymetrie, den Blutdruck und die Herzfrequenz auf. Höhere Dosen von Lorazepam wurden nicht untersucht. Die Effekte der Kombination auf die Sedierung schienen additiv zu sein.

#### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch ADASUVE

Für Loxapin sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die entweder durch Cytochrom-P450 (CYP450)-Isoenzyme metabolisiert oder durch humane Uridin 5'-diphosphoglucuronosyl Transferasen (UGTs) glucuronidiert werden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Loxapin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Phenothiazine oder Butyrophenone,

Clozapin, Trizyklika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Tramadol und Mefloquin (siehe Abschnitt 4.4).

*In-vitro*-Studien deuteten darauf hin, dass Loxapin kein Substrat des P-Glykoproteins (P-GP) ist, sondern P-GP hemmt. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass es in therapeutischen Konzentrationen den P-GP-vermittelten Transport von anderen Arzneimitteln klinisch signifikant hemmt.

Aufgrund der primären Wirkung von Loxapin auf das Zentralnervensystem ist Vorsicht geboten, wenn ADASUVE in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln angewendet wird, zu denen Anxiolytika, die meisten Antipsychotika, Hypnotika und Opiate zählen. Die Anwendung von Loxapin wurde bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelvergiftung (sowohl durch verordnete als auch durch illegale Arzneimittel) nicht beurteilt. Loxapin kann in Kombination mit anderen das ZNS dämpfenden Substanzen eine schwere Atemdepression verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Potenzielle Beeinflussung von ADASUVE durch andere Arzneimittel

Loxapin ist ein Substrat für flavinhaltige Monooxygenasen (FMO) sowie für einige CYP450-Isoenzyme (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist das Risiko für metabolische Wechselwirkungen infolge einer Wirkung auf eine einzelne Isoform begrenzt. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die begleitend mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, bei denen es sich entweder um Hemmer oder Induktoren dieser Enzyme handelt, insbesondere wenn für das gleichzeitig angewendete Arzneimittel bekannt ist, dass es mehrere der am Metabolismus von Loxapin beteiligten Enzyme hemmt oder induziert. Derartige Arzneimittel können die Wirksamkeit und Sicherheit von ADASUVE in irregulärer Form verändern. Die gleichzeitige Anwendung von CYP1A2-Hemmern (wie beispielsweise Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Propranolol oder Refecoxib) sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

#### *Adrenalin*

Die gleichzeitige Anwendung von Loxapin und Adrenalin kann zu einer Verschlimmerung der Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft wiederholt gegenüber Antipsychotika exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Infolgedessen sollte eine Überwachung der Neugeborenen in Betracht gezogen werden. ADASUVE darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

#### Stillzeit

Die Menge, in der Loxapin oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist nicht bekannt. Es wurde allerdings nachgewiesen, dass Loxapin und seine Metaboliten bei laktierenden Hündinnen in die Milch übergehen. Den Patientinnen sollte geraten werden, über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der Einnahme von Loxapin nicht zu stillen und die zwischenzeitlich produzierte Milch zu verwerfen.

#### Fertilität

Es liegen keine für Loxapin spezifischen Daten zur Fertilität in Bezug auf den Menschen vor. Es ist bekannt, dass beim Menschen eine langfristige Behandlung mit Antipsychotika zu Libidoverlust und Amenorrhoe führen kann. Bei weiblichen Ratten wurden Wirkungen auf die Reproduktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ADASUVE hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit von Sedierung/Somnolenz, Müdigkeit oder Schwindel dürfen die Patienten keine gefährlichen Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, bedienen, bis sie sicher sind, dass Loxapin auf sie keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung von Nebenwirkungen anhand von Daten aus klinischen Studien basiert auf zwei klinischen Phase-III- und einer klinischen Phase-IIA-Studie, die kurzfristig (über 24 Stunden) und placebokontrolliert an 524 erwachsenen Patienten mit Agitiertheit im Zusammenhang mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen durchgeführt wurden.

In diesen Studien wurden gelegentlich Bronchospasmen beobachtet. In spezifischen klinischen Phase-I-Studien an Patienten mit Asthma oder COPD wurden Bronchospasmen hingegen häufig berichtet und erforderten oft eine Behandlung mit einem kurzwirksamen bronchodilatatorischen Betasympathomimetikum. Daher ist ADASUVE bei Patienten mit Asthma, COPD oder anderen aktiven Atemwegserkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die häufigsten während der Anwendung mit ADASUVE berichteten Nebenwirkungen waren Geschmacksstörung, Sedierung/Somnolenz und Schwindel (Schwindel trat häufiger im Anschluss an eine Behandlung mit Placebo als mit Loxapin auf).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen werden gemäß folgender Häufigkeitsangaben eingeteilt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10,000$  bis  $< 1/1,000$ ); sehr selten ( $< 1/10,000$ ).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Einteilung nach den MedDRA-Systemorganklassen</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Sehr häufig: Sedierung/Somnolenz Häufig: Schwindel Gelegentlich: Dystonie, Dyskinesie, Okulogyration (kreisende Bewegung der Augen), Tremor, Akathisie/Unruhe
<b>Gefäßerkrankungen</b> Gelegentlich: Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Häufig: Rachenreizung Gelegentlich: Bronchospasmus (einschließlich Atemnot)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr häufig: Geschmacksstörung Häufig: Mundtrockenheit
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Häufig: Müdigkeit

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Bronchospasmus*

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 24 Stunden) an Patienten mit Agitiertheit im Zusammenhang mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen ohne aktive Atemwegserkrankungen traten gelegentlich Bronchospasmen und mögliche Symptome von Bronchospasmen (einschließlich Berichten über Keuchen, Atemnot oder Husten) bei Patienten unter ADASUVE auf. Allerdings wurden in placebokontrollierten klinischen Prüfungen an Probanden mit leichtem bis mittelschwerem persistierendem Asthma oder mittelschwerer bis schwerer COPD Bronchospasmen sehr häufig als Nebenwirkung berichtet. Die meisten dieser Ereignisse traten innerhalb von 25 Minuten nach Anwendung einer Dosis auf, waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und konnten durch Inhalation eines Bronchodilatators gelindert werden.

#### *Im Zusammenhang mit langfristiger oraler Anwendung von Loxapin beobachtete Nebenwirkungen*

Die im Zusammenhang mit einer langfristigen oralen Anwendung von Loxapin beobachteten Nebenwirkungen umfassen Sedierung und Schläfrigkeit, extrapyramidale Symptome (z. B. Tremor, Akathisie, Rigidität und Dystonie), kardiovaskuläre Effekte (z. B. Tachykardie, Hypotonie, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Benommenheit und Synkope) und anticholinerge Effekte (z. B. trockene Augen, verschwommenes Sehen und Harnverhalt).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem zu melden.

## **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden keine Fälle einer Überdosierung von ADASUVE berichtet.

### Symptome

Im Fall einer versehentlichen Überdosierung werden die Anzeichen und Symptome von der Anzahl der eingenommenen Einheiten und der individuellen Verträglichkeit beim Patienten abhängen. Wie aufgrund der pharmakologischen Wirkungen von Loxapin zu erwarten sein dürfte, können die



klinischen Befunde von leichter Depression des Zentralnervensystems und der kardiovaskulären Systeme bis zu profunder Hypotonie, Atemdepression und Bewusstlosigkeit reichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Möglichkeit des Auftretens von extrapyramidalen Symptomen und/oder Krampfanfällen darf nicht außer Acht gelassen werden. Es wurde auch Nierenversagen nach einer oralen Überdosierung von Loxapin berichtet.

### Behandlung

Die Behandlung einer Überdosierung ist grundsätzlich symptomatisch und unterstützend. Es könnte erwartet werden, dass eine schwere Hypotonie auf die Verabreichung von Noradrenalin oder Phenylephrin anspricht. Adrenalin darf nicht angewendet werden, da es bei Patienten mit partieller adrenerger Blockade zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Schwere extrapyramidale Reaktionen sind mit anticholinergen Arzneimitteln gegen Parkinson oder Diphenhydramin-Hydrochlorid zu behandeln. Es sollte zudem eine Therapie mit einem Antikonvulsivum eingeleitet werden, sofern dies angezeigt ist. Zusätzliche Maßnahmen umfassen Sauerstoffgabe und intravenöse Flüssigkeitszufuhr.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Antipsychotika, ATC-Code: N05AH01

Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Loxapin über einen hoch affinen Antagonismus von D2- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird. Loxapin bindet an noradrenerge, histaminerge und cholinerge Rezeptoren, und sein pharmakologisches Wirkungsspektrum kann durch seine Wechselwirkung mit diesen Systemen beeinflusst werden.

Bei einigen Tierarten wurden Änderungen im Grad der Erregbarkeit in subkortikalen inhibitorischen Regionen beobachtet, die mit einer beruhigenden Wirkung und einer Unterdrückung von aggressivem Verhalten assoziiert waren.

### Klinische Wirksamkeit

In die zwei Phase-III-Studien wurden Patienten mit mindestens mittelgradiger akuter Agitiertheit (Stufe 14 oder höher auf der PEC-Skala [*Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS] Excited Component scale*, Erregungskomponente der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala]) (mangelnde Impulskontrolle, Anspannung, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten und Erregung) aufgenommen. Einschlusskriterium für Studie 004-301 war die Diagnose von Schizophrenie. Einschlusskriterium für Studie 004-302 war die Diagnose einer bipolaren Störung (akute manische oder gemischte Episode). Die Patienten litten gemessen an den Jahren, die seit der Diagnosestellung verstrichen waren, und den bisherigen Krankenhausaufenthalten an erheblichen und langjährigen psychiatrischen Krankheiten (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Auflage (DSM-IV)). Die Patienten erhielten randomisiert Placebo, ADASUVE 4,5 mg oder ADASUVE 9,1 mg.

Das Durchschnittsalter der randomisierten Patienten betrug in Studie 004-301 43,1 Jahre und in Studie 004-302 40,8 Jahre: junge Erwachsene (im Alter von 18-25 Jahren) waren in beiden Studien schwach vertreten (7,3 %). In der Schizophrenie-Studie waren Frauen schwach vertreten (26,5 %), und in der Studie 004-302 war nahezu die Hälfte der Patienten männlich (49,7 %). Etwa 35 % der Patienten mit Schizophrenie nahmen zum Zeitpunkt der Anwendung einer Dosis gleichzeitig Antipsychotika ein, während diese Arzneimittel von ungefähr 13 % der Patienten mit bipolarer Störung eingenommen wurden. In beiden Phase-III-Studien waren die Patienten in der Mehrzahl Raucher, wobei 82 % der Patienten mit Schizophrenie und 74 % der Patienten mit bipolarer Störung gegenwärtig rauchten.

Im Anschluss an die erste Dosis wurde nach mindestens 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet, wenn die Agitiertheit nicht ausreichend abgeklungen war. Bei Bedarf wurde nach mindestens 4 Stunden im Anschluss an Dosis 2 eine dritte Dosis angewendet. Notfallmedikation (intramuskuläres Lorazepam) wurde verabreicht, wenn es medizinisch notwendig war. Primärer Endpunkt war eine absolute Veränderung des PEC-Ausgangsscores innerhalb von zwei Stunden im Anschluss an Dosis 1 für beide ADASUVE-Dosen im Vergleich zu Placebo. Die anderen Endpunkte umfassten u. a. PEC- und CGI-I- (Clinical Global Impression – Improvement) Responder 2 Stunden im Anschluss an Dosis 1 und die Gesamtzahl der Patienten pro Gruppe, die 1, 2 oder 3 Dosen der Studienmedikation mit und ohne Notfallmedikation erhielten. Als Responder galten Patienten, bei denen der PEC-Gesamtscore um einen Wert von  $\geq 40$  % gegenüber dem Ausgangswert abfiel, oder Patienten mit einem CGI-I-Score von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert).

Eine verminderte Agitiertheit wurde zum ersten Bewertungszeitpunkt, 10 Minuten nach Gabe von Dosis 1, sowie bei allen nachfolgenden Bewertungen während des 24-stündigen Bewertungszeitraums unter den Dosen von 4,5 mg und 9,1 mg sowohl bei Schizophrenie-Patienten als auch bei Patienten mit bipolaren Störungen beobachtet.

Eine Untersuchung verschiedener Untergruppen der Patienten (Alter, Rasse und Geschlecht) zeigte kein unterschiedliches Ansprechen auf der Grundlage dieser Untergruppierungen.

Die Hauptergebnisse sind in nachfolgender Tabelle angeführt.

#### Hauptergebnisse aus den zulassungsrelevanten Studien über die Wirksamkeit: Vergleiche zwischen ADASUVE 4,5 mg, ADASUVE 9,1 mg und Placebo

	Studienpatienten	004-301 Schizophrenie			004-302 Bipolare Störung		
		Behandlung N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104
PEC-Veränderung	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Veränderung 2 Stunden nach Dosisgabe	-5,5	-8,1 <sup>+</sup>	-8,6 <sup>*</sup>	-4,9	-8,1 <sup>*</sup>	-9,0 <sup>*</sup>
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC-Responder	30 min nach Dosisgabe	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 Stunden nach Dosisgabe	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
CGI-I-Responder	CGI-I-Responder (%)	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %

	Studienpatienten	004-301 Schizophrenie			004-302 Bipolare Störung		
	Behandlung N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Benötigte Dosen	Eine	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Zwei	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Drei	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Notfallmedikation	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

\*= p<0,0001    += p<0,01

PEC-Responder = Veränderung um  $\geq 40$  % gegenüber dem PEC-Ausgangsscore;

CGI-I-Responder = Score von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert)

PBO = Placebo    SD=Standardabweichung

In einer unterstützenden Phase-II-Einzeldosisstudie an insgesamt 129 Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung betrug der Abfall des PEC-Scores nach 2 Stunden -5,0 unter Placebo, -6,7 unter ADASUVE 4,5 mg und -8,6 (p<0,001) unter ADASUVE 9,1 mg. Eine Notfallmedikation benötigten entsprechend 32,6 %, 11,1 % und 14,6 % der Patienten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADASUVE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 0 bis unter 12 Jahren zur Behandlung von Schizophrenie und in der Altersklasse von 0 bis unter 10 Jahren zur Behandlung von bipolaren Störungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADASUVE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 12 bis unter 18 Jahren zur Behandlung von Schizophrenie und in der Altersklasse von 10 bis unter 18 Jahren zur Behandlung von bipolaren Störungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Anwendung von ADASUVE resultierte in einer raschen Resorption von Loxapin, wobei die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) 2 Minuten betrug. Die Exposition gegenüber Loxapin innerhalb der ersten 2 Stunden nach Anwendung ( $AUC_{0-2h}$ , ein Maß für die frühzeitige Exposition, die für das Einsetzen der therapeutischen Wirkung relevant ist) betrug bei gesunden Probanden 25,6 ng\*h/ml bei der Dosis von 4,5 mg und 66,7 ng\*h/ml bei der Dosis von 9,1 mg.

Die pharmakokinetischen Parameter wurden für Loxapin bei Probanden unter langfristigem, stabilem neuroleptischen Behandlungsregime nach wiederholter Anwendung in vierstündigen Abständen von insgesamt 3 Dosen ADASUVE (entweder 4,5 mg oder 9,1 mg) bestimmt. Die mittleren

Plasmakonzentrationen waren nach der ersten und dritten Dosis von ADASUVE ähnlich und deuteten somit auf eine minimale Akkumulation während des 4-stündigen Dosisintervalls hin.

### Verteilung

Loxapin wird rasch aus dem Plasma entfernt und in die Gewebe verteilt. Tierexperimentelle Studien, die im Anschluss an eine orale Anwendung durchgeführt wurden, deuteten auf eine anfänglich vorrangige Verteilung in Lunge, Gehirn, Milz, Herz und Nieren hin. Loxapin ist zu 96,6 % an humane Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

Loxapin wird extensiv in der Leber unter Bildung mehrerer Metaboliten metabolisiert. Die wesentlichen Stoffwechselwege umfassen Hydroxylierung zur Bildung von 8-OH-Loxapin und 7-OH-Loxapin, N-Oxidation zur Bildung von Loxapin-N-oxid und Demethylierung zur Bildung von Amoxapin. Bei ADASUVE war die beim Menschen beobachtete Reihenfolge der Metaboliten (auf der Grundlage einer systemischen Exposition) 8-OH-Loxapin >> Loxapin-N-oxid > 7-OH-Loxapin > Amoxapin, wobei die Plasmaspiegel von 8-OH-Loxapin denen der Ausgangsverbindung ähnlich waren. 8-OH-Loxapin übt keine pharmakologische Wirkung auf den D2-Rezeptor aus, während der untergeordnete Metabolit, 7-OH-Loxapin, eine hohe Bindungsaffinität zu D2-Rezeptoren aufweist.

Loxapin ist ein Substrat für mehrere CYP450-Isoenzyme. *In-vitro*-Studien zeigten, dass 7-OH-Loxapin primär durch CYP 3A4 und 2D6, 8-OH-Loxapin primär durch CYP 1A2, Amoxapin primär durch CYP 3A4, 2C19 und 2C8 und Loxapin-N-oxid durch FMO gebildet werden.

Das Potenzial von Loxapin und seinen Metaboliten (Amoxapin, 7-OH-Loxapin, 8-OH-Loxapin und Loxapin-N-oxid) zur Hemmung des über CYP450 vermittelten Arzneimittelmetabolismus wurde *in vitro* für die Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 untersucht. Es wurde keine signifikante Hemmung beobachtet. *In-vitro* Studien deuten darauf hin, dass Loxapin und 8-OH-Loxapin keine Induktoren für die Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2B6 und 3A4 sind. Zusätzliche *in-vitro* Studien deuten darauf hin, dass Loxapin und 8-OH-Loxapin keine Inhibitoren von UGT 1A1, 1A3, 1A4, 2B7 und 2B15 sind.

### Elimination

Die Ausscheidung von Loxapin erfolgt größtenteils innerhalb der ersten 24 Stunden. Die Metaboliten werden mit dem Urin in Form von Konjugaten und mit den Faeces unkonjugiert ausgeschieden. Die Werte für die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $T_{1/2}$ ) lagen zwischen 6 und 8 Stunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die mittleren Plasmakonzentrationen von Loxapin im Anschluss an eine Anwendung von ADASUVE verliefen über den klinischen Dosisbereich linear.  $AUC_{0-2h}$ ,  $AUC_{inf}$  und  $C_{max}$  stiegen dosisabhängig an.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### *Raucher*

Eine populationspharmakokinetische Analyse, in welcher die Expositionen bei Rauchern und Nichtrauchern miteinander verglichen wurden, zeigte, dass Rauchen, das CYP 1A2 induziert, eine minimale Auswirkung auf die Exposition gegenüber ADASUVE hat. Eine Dosisanpassung aufgrund der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

Bei Raucherinnen ist die Exposition ( $AUC_{inf}$ ) gegenüber ADASUVE und dessen wirksamen Metaboliten 7-OH-Loxapin niedriger als bei Nichtraucherinnen (84 % vs. 109 % 7-OH-

Loxapin/Loxapin-Verhältnis), was vermutlich auf eine bei Rauchern gesteigerte Clearance von Loxapin zurückzuführen ist.

### *Demografische Merkmale*

Nach der Anwendung von ADASUVE zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede in der Exposition oder der Disposition von Loxapin aufgrund von Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht oder Körpermasseindex (*body mass index*, BMI).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten mit Ausnahme von Veränderungen an reproduktiven Geweben im Zusammenhang mit der verlängerten Pharmakologie von Loxapin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ähnliche Veränderungen, wie beispielsweise Gynäkomastie, sind beim Menschen bekannt, treten aber nur nach einer langfristigen Verabreichung von Arzneimitteln auf, die Hyperprolaktinämie verursachen.

Weibliche Ratten paarten sich aufgrund eines anhaltenden Diöstrus nach einer oralen Behandlung mit Loxapin nicht. Embryo- bzw. fetale Entwicklungsstudien und perinatale Studien erbrachten Hinweise auf Entwicklungsverzögerungen (reduziertes Gewicht, verzögerte Ossifikation, Hydronephrose, Hydroureter und/oder aufgetriebenes Nierenbecken mit reduzierten oder fehlenden Papillen) und eine erhöhte perinatale und neonatale Mortalität unter den Nachkommen von Ratten, die ab der Mitte ihrer Trächtigkeit mit oralen Dosen unterhalb der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von ADASUVE auf der Basis von mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Der weiße Inhalator (Gehäuse) besteht aus Polycarbonat medizinischer Güteklasse. Jeder Inhalator ist in einem versiegelten, mehrfach beschichteten Aluminiumfolien-Beutel verpackt. ADASUVE 4,5 mg wird in einem Umkarton mit 1 oder 5 Einheiten geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/823/001 (5 Einzeldosis-Inhalatoren)

EU/1/13/823/003 (1 Einzeldosis-Inhalator)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Februar 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADASUVE 9,1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Einzeldosis-Inhalator enthält 10 mg Loxapin und gibt 9,1 mg Loxapin ab.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)

Weißes Gehäuse, das an einem Ende ein Mundstück und am anderen Ende eine herausragende Lasche aufweist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ADASUVE wird zur schnellen Kontrolle von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung angewendet. Die Patienten sollten unmittelbar nach der Kontrolle von akuten Agitationssymptomen eine reguläre Behandlung erhalten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ADASUVE muss in medizinischem Umfeld und unter direkter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Die Patienten müssen nach jeder Dosis 1 Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

**Es muss eine bronchodilatatorische Therapie mit einem kurzwirksamen Betasympathomimetikum für die Behandlung von möglichen schwerwiegenden respiratorischen Nebenwirkungen (Bronchospasmus) verfügbar sein.**

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von ADASUVE beträgt 9,1 mg. Falls erforderlich, kann nach 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet werden. Es dürfen nicht mehr als zwei Dosen angewendet werden.

Es kann eine niedrigere Dosis von 4,5 mg angewendet werden, wenn die Dosis von 9,1 mg zuvor vom Patienten nicht vertragen wurde oder wenn der Arzt eine niedrigere Dosis für angemessener hält.

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Patienten im Alter von über 65 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung*

ADASUVE wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Kindern (unter 18 Jahren) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zur Inhalation. Das Arzneimittel ist in einem versiegelten Beutel verpackt.

Es wird aus dem Beutel genommen, wenn es benötigt wird. Sobald die Lasche entfernt ist, leuchtet ein grünes Licht auf, mit dem angezeigt wird, dass das Arzneimittel zur Anwendung bereit ist (Hinweis: Das Arzneimittel muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Herausziehen der Lasche angewendet werden). Der Wirkstoff wird von dem Patienten über das Mundstück mit einem gleichmäßigen tiefen Atemzug eingeatmet. Nach Abschluss der Inhalation nimmt der Patient das Mundstück aus dem Mund und hält kurz den Atem an. Wenn das grüne Licht erlischt, wurde der Wirkstoff abgegeben. Die Außenseite des Gehäuses kann sich während der Anwendung erwärmen. Dies ist normal.

Die vollständige Anleitung zur Anwendung von ADASUVE ist im Abschnitt mit den Informationen für das medizinische Fachpersonal in der Packungsbeilage zu finden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Amoxapin.

Patienten mit akuten respiratorischen Zeichen/Symptomen (z. B. Keuchen) oder aktiven Atemwegserkrankungen (wie beispielsweise Patienten mit Asthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung [COPD]) (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Für die Abgabe der vollständigen Dosis von Loxapin ist die korrekte Anwendung des ADASUVE-Inhalators wichtig.

Das medizinische Fachpersonal muss sicherstellen, dass der Patient den Inhalator richtig anwendet.

ADASUVE kann eine eingeschränkte Wirksamkeit aufweisen, wenn der Patient begleitend mit anderen Arzneimitteln, insbesondere anderen Antipsychotika, behandelt wird.

### Bronchospasmus

Nach der Gabe von ADASUVE wurden Bronchospasmen beobachtet, vor allem bei Patienten mit Asthma oder COPD, die in der Regel innerhalb von 25 Minuten nach Anwendung einer Dosis auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist ADASUVE bei Patienten mit Asthma oder COPD sowie bei Patienten mit akuten Anzeichen/Symptomen der Atemwege (z. B. Keuchen) (siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert. ADASUVE wurde nicht bei Patienten mit anderen Formen von Lungenerkrankungen untersucht. Es wird empfohlen, die Patienten während der ersten Stunde nach der Gabe von ADASUVE auf Anzeichen und Symptome eines Bronchospasmus zu beobachten.

Patienten, bei denen ein Bronchospasmus auftritt, können mit einem kurzwirksamen bronchodilatatorischen Betasympathomimetikum, wie beispielsweise Salbutamol, behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

ADASUVE darf bei Patienten, die irgendwelche respiratorischen Zeichen/Symptome entwickeln, nicht wieder angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).



### Hypoventilation

Da Loxapin primär auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkt, muss ADASUVE bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion mit Vorsicht angewendet werden, wie beispielsweise bei hypovigilanten Patienten oder Patienten mit zentralnervöser Depression, die durch Alkohol oder andere zentral wirkende Arzneimittel bedingt ist, zu denen Anxiolytika, die meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opiate usw. zählen (siehe Abschnitt 4.5).

### Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

ADASUVE wurde bei älteren Patienten, einschließlich jenen mit Demenz-assoziiertes Psychose, nicht untersucht. Klinische Studien sowohl mit atypischen als auch mit konventionellen Antipsychotika haben gezeigt, dass für ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Placebo besteht. ADASUVE ist für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose nicht indiziert.

### Extrapyramidale Symptome

Extrapyramidale Symptome (einschließlich akuter Dystonie) sind bekannte Klasseneffekte von Antipsychotika. ADASUVE ist bei Patienten mit anamnestisch bekannten extrapyramidalen Symptomen mit Vorsicht anzuwenden.

### Tardive Dyskinesie

Wenn bei einem Patienten während der Behandlung mit Loxapin Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden. Die Symptome können sich zeitweise verschlimmern oder sogar erst nach Absetzen der Behandlung auftreten.

### Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder ungeklärtes hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS aufweist, muss ADASUVE abgesetzt werden.

### Hypotonie

Leichte Hypotonie wurde in placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 24 Stunden) bei agitierten Patienten beobachtet, die ADASUVE angewendet hatten. Falls eine blutdrucksteigernde Behandlung erforderlich ist, wird Noradrenalin oder Phenylephrin bevorzugt. Adrenalin sollte nicht angewendet werden, da eine Stimulation der Beta-Adrenozeptoren bei einer Loxapin-induzierten partiellen Alpha-Adrenozeptorblockade zu einer Verschlimmerung der Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es liegen keine Daten zur Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankungen vor. ADASUVE wird nicht empfohlen für Patientengruppen mit anamnestisch bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt oder ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Überleitungsstörungen in der Vorgeschichte), zerebrovaskulären Erkrankungen oder Beschwerden, die für Hypotonie prädisponieren können (Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln).

### QT-Intervall

Eine klinisch relevante QT-Verlängerung scheint mit einer Einzeldosis oder mit einer Mehrfachgabe von ADASUVE nicht im Zusammenhang zu stehen. Vorsicht ist geboten, wenn ADASUVE bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese angewendet wird sowie bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern. Das potenzielle Risiko für QTc-Verlängerungen bei einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall bekanntermaßen verlängern, ist nicht bekannt.

### Krampfanfälle/Konvulsionen

Bei Patienten mit Krampfleiden in der Anamnese ist Loxapin mit Vorsicht anzuwenden, da es die Anfallsschwelle herabsetzt. Krampfanfälle wurden bei Patienten berichtet, die Loxapin in antipsychotischen Dosismengen oral einnehmen, und können bei Epilepsiepatienten selbst bei Aufrechterhaltung einer routinemäßigen Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

### Anticholinerge Wirkung

Aufgrund der anticholinergen Wirkung ist bei der Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit Glaukom oder Tendenz zum Harnverhalt Vorsicht geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe eines anticholinergen Arzneimittels gegen Parkinson.

### Intoxikation oder organische Erkrankungen (Delirium)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Patienten mit Agitiertheit infolge von Intoxikation oder organischer Erkrankung (Delirium) sind nicht erwiesen. Vorsicht ist bei der Anwendung von ADASUVE bei vergifteten oder deliranten Patienten geboten (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen oder anderen hypnosedativen oder atemdepressiven Arzneimitteln kann mit übermäßiger Sedierung und Atemdepression oder Atemversagen verbunden sein. Wenn zusätzlich zu Loxapin eine Behandlung mit einem Benzodiazepin für notwendig erachtet wird, muss der Patient auf übermäßige Sedierung und orthostatische Hypotonie überwacht werden.

In einer Studie mit inhalativ verabreichtem Loxapin in Kombination mit intramuskulär verabreichtem Lorazepam (1mg) traten, im Vergleich zur Einzelgabe der Präparate, keine signifikanten Effekte auf die Respirationsrate, die Pulsoxymetrie, den Blutdruck und die Herzfrequenz auf. Höhere Dosen von Lorazepam wurden nicht untersucht. Die Effekte der Kombination auf die Sedierung schienen additiv zu sein.

### Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch ADASUVE

Für Loxapin sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die entweder durch Cytochrom-P450 (CYP450)-Isoenzyme metabolisiert oder durch humane Uridin 5'-diphosphoglucuronosyl Transferasen (UGTs) glucuronidiert werden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Loxapin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Phenothiazine oder Butyrophenone, Clozapin, Trizyklika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Tramadol und Mefloquin (siehe Abschnitt 4.4).

*In-vitro*-Studien deuteten darauf hin, dass Loxapin kein Substrat des P-Glykoproteins (P-GP) ist, sondern P-GP hemmt. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass es in therapeutischen Konzentrationen den P-GP-vermittelten Transport von anderen Arzneimitteln klinisch signifikant hemmt.

Aufgrund der primären Wirkung von Loxapin auf das Zentralnervensystem ist Vorsicht geboten, wenn ADASUVE in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln angewendet wird, zu denen Anxiolytika, die meisten Antipsychotika, Hypnotika und Opiate zählen. Die Anwendung von Loxapin wurde bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelvergiftung (sowohl durch verordnete als auch durch illegale Arzneimittel) nicht beurteilt. Loxapin kann in Kombination mit anderen das ZNS dämpfenden Substanzen eine schwere Atemdepression verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Potenzielle Beeinflussung von ADASUVE durch andere Arzneimittel

Loxapin ist ein Substrat für flavinhaltige Monoxygenasen (FMO) sowie für einige CYP450-Isoenzyme (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist das Risiko für metabolische Wechselwirkungen infolge einer Wirkung auf eine einzelne Isoform begrenzt. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die begleitend mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, bei denen es sich entweder um Hemmer oder Induktoren dieser Enzyme handelt, insbesondere wenn für das gleichzeitig angewendete Arzneimittel bekannt ist, dass es mehrere der am Metabolismus von Loxapin beteiligten Enzyme hemmt oder induziert. Derartige Arzneimittel können die Wirksamkeit und Sicherheit von ADASUVE in irregulärer Form verändern. Die gleichzeitige Anwendung von CYP1A2-Hemmern (wie beispielsweise Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Propranolol oder Refecoxib) sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

#### *Adrenalin*

Die gleichzeitige Anwendung von Loxapin und Adrenalin kann zu einer Verschlimmerung der Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft wiederholt gegenüber Antipsychotika exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Infolgedessen sollte eine Überwachung der Neugeborenen in Betracht gezogen werden. ADASUVE darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

#### Stillzeit

Die Menge, in der Loxapin oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist nicht bekannt. Es wurde allerdings nachgewiesen, dass Loxapin und seine Metaboliten bei laktierenden Hündinnen in die Milch übergehen. Den Patientinnen sollte geraten werden, über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der Einnahme von Loxapin nicht zu stillen und die zwischenzeitlich produzierte Milch zu verwerfen.

#### Fertilität

Es liegen keine für Loxapin spezifischen Daten zur Fertilität in Bezug auf den Menschen vor. Es ist bekannt, dass beim Menschen eine langfristige Behandlung mit Antipsychotika zu Libidoverlust und Amenorrhoe führen kann. Bei weiblichen Ratten wurden Wirkungen auf die Reproduktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ADASUVE hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Möglichkeit von Sedierung/Somnolenz, Müdigkeit oder Schwindel dürfen die Patienten keine gefährlichen Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, bedienen, bis sie sicher sind, dass Loxapin auf sie keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung von Nebenwirkungen anhand von Daten aus klinischen Studien basiert auf zwei klinischen Phase-III- und einer klinischen Phase-IIA-Studie, die kurzfristig (über 24 Stunden) und placebokontrolliert an 524 erwachsenen Patienten mit Agitiertheit im Zusammenhang mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen durchgeführt wurden.

In diesen Studien wurden gelegentlich Bronchospasmen beobachtet. In spezifischen klinischen Phase-I-Studien an Patienten mit Asthma oder COPD wurden Bronchospasmen hingegen häufig berichtet und erforderten oft eine Behandlung mit einem kurzwirksamen bronchodilatatorischen Betasympathomimetikum. Daher ist ADASUVE bei Patienten mit Asthma, COPD oder anderen aktiven Atemwegserkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die häufigsten während der Anwendung mit ADASUVE berichteten Nebenwirkungen waren Geschmacksstörung, Sedierung/Somnolenz und Schwindel (Schwindel trat häufiger im Anschluss an eine Behandlung mit Placebo als mit Loxapin auf).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen werden gemäß folgender Häufigkeitsangaben eingeteilt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10,000$  bis  $< 1/1,000$ ); sehr selten ( $< 1/10,000$ ).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Einteilung nach den MedDRA-Systemorganklassen</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b> Sehr häufig: Sedierung/Somnolenz Häufig: Schwindel Gelegentlich: Dystonie, Dyskinesie, Okulogyration (kreisende Bewegung der Augen), Tremor, Akathisie/Unruhe
<b>Gefäßerkrankungen</b> Gelegentlich: Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> Häufig: Rachenreizung Gelegentlich: Bronchospasmus (einschließlich Atemnot)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> Sehr häufig: Geschmacksstörung Häufig: Mundtrockenheit
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> Häufig: Müdigkeit

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Bronchospasmus*

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 24 Stunden) an Patienten mit Agitiertheit im Zusammenhang mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen ohne aktive Atemwegserkrankungen traten gelegentlich Bronchospasmen und mögliche Symptome von Bronchospasmen (einschließlich Berichten über Keuchen, Atemnot oder Husten) bei Patienten unter ADASUVE auf. Allerdings wurden in placebokontrollierten klinischen Prüfungen an Probanden mit leichtem bis mittelschwerem persistierendem Asthma oder mittelschwerer bis schwerer COPD Bronchospasmen sehr häufig als Nebenwirkung berichtet. Die meisten dieser Ereignisse traten innerhalb von 25 Minuten nach Anwendung einer Dosis auf, waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und konnten durch Inhalation eines Bronchodilatators gelindert werden.

### *Im Zusammenhang mit langfristiger oraler Anwendung von Loxapin beobachtete Nebenwirkungen*

Die im Zusammenhang mit einer langfristigen oralen Anwendung von Loxapin beobachteten Nebenwirkungen umfassen Sedierung und Schläfrigkeit, extrapyramidale Symptome (z. B. Tremor, Akathisie, Rigidität und Dystonie), kardiovaskuläre Effekte (z. B. Tachykardie, Hypotonie, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Benommenheit und Synkope) und anticholinerge Effekte (z. B. trockene Augen, verschwommenes Sehen und Harnverhalt).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem zu melden.

## **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurden keine Fälle einer Überdosierung von ADASUVE berichtet.

### Symptome

Im Fall einer versehentlichen Überdosierung werden die Anzeichen und Symptome von der Anzahl der eingenommenen Einheiten und der individuellen Verträglichkeit beim Patienten abhängen. Wie aufgrund der pharmakologischen Wirkungen von Loxapin zu erwarten sein dürfte, können die klinischen Befunde von leichter Depression des Zentralnervensystems und der kardiovaskulären Systeme bis zu profunder Hypotonie, Atemdepression und Bewusstlosigkeit reichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Möglichkeit des Auftretens von extrapyridalen Symptomen und/oder Krampfanfällen darf nicht außer Acht gelassen werden. Es wurde auch Nierenversagen nach einer oralen Überdosierung von Loxapin berichtet.

### Behandlung

Die Behandlung einer Überdosierung ist grundsätzlich symptomatisch und unterstützend. Es könnte erwartet werden, dass eine Hypotonie auf die Verabreichung von Noradrenalin oder Phenylephrin anspricht. Adrenalin darf nicht angewendet werden, da es bei Patienten mit partieller adrenerger Blockade zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Schwere extrapyridale Reaktionen sind mit anticholinergen Arzneimitteln gegen Parkinson oder Diphenhydramin-Hydrochlorid zu behandeln. Es sollte zudem eine Therapie mit einem Antikonvulsivum eingeleitet werden, sofern dies angezeigt ist. Zusätzliche Maßnahmen umfassen Sauerstoffgabe und intravenöse Flüssigkeitszufuhr.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Antipsychotika, ATC-Code: N05AH01

Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Loxapin über einen hoch affinen Antagonismus von D2- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird. Loxapin bindet an noradrenerge, histaminerge und cholinerge Rezeptoren, und sein pharmakologisches Wirkungsspektrum kann durch seine Wechselwirkung mit diesen Systemen beeinflusst werden.

Bei einigen Tierarten wurden Änderungen im Grad der Erregbarkeit in subkortikalen inhibitorischen Regionen beobachtet, die mit einer beruhigenden Wirkung und einer Unterdrückung von aggressivem Verhalten assoziiert waren.

#### Klinische Wirksamkeit

In die zwei Phase-III-Studien wurden Patienten mit mindestens mittelgradiger akuter Agitiertheit (Stufe 14 oder höher auf der PEC-Skala [*Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS] Excited Component scale*, Erregungskomponente der Positiv-und Negativ-Syndrom-Skala]) (mangelnde Impulskontrolle, Anspannung, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten und Erregung) aufgenommen. Einschlusskriterium für Studie 004-301 war die Diagnose von Schizophrenie. Einschlusskriterium für Studie 004-302 war die Diagnose einer bipolaren Störung (akute manische oder gemischte Episode). Die Patienten litten gemessen an den Jahren, die seit der Diagnosestellung verstrichen waren, und den bisherigen Krankenhausaufenthalten an erheblichen und langjährigen psychiatrischen Krankheiten (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Auflage (DSM-IV)). Die Patienten erhielten randomisiert Placebo, ADASUVE 4,5 mg oder ADASUVE 9,1 mg.

Das Durchschnittsalter der randomisierten Patienten betrug in Studie 004-301 43,1 Jahre und in Studie 004-302 40,8 Jahre: junge Erwachsene (im Alter von 18-25 Jahren) waren in beiden Studien schwach vertreten (7,3 %). In der Schizophrenie-Studie waren Frauen schwach vertreten (26,5 %), und in der Studie 004-302 war nahezu die Hälfte der Patienten männlich (49,7 %). Etwa 35 % der Patienten mit Schizophrenie nahmen zum Zeitpunkt der Anwendung einer Dosis gleichzeitig Antipsychotika ein, während diese Arzneimittel von ungefähr 13 % der Patienten mit bipolarer Störung eingenommen wurden. In beiden Phase-III-Studien waren die Patienten in der Mehrzahl Raucher, wobei 82 % der Patienten mit Schizophrenie und 74 % der Patienten mit bipolarer Störung gegenwärtig rauchten.

Im Anschluss an die erste Dosis wurde nach mindestens 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet, wenn die Agitiertheit nicht ausreichend abgeklungen war. Bei Bedarf wurde nach mindestens 4 Stunden im Anschluss an Dosis 2 eine dritte Dosis angewendet. Notfallmedikation (intramuskuläres Lorazepam) wurde verabreicht, wenn es medizinisch notwendig war. Primärer Endpunkt war eine absolute Veränderung des PEC-Ausgangsscores innerhalb von zwei Stunden im Anschluss an Dosis 1 für beide ADASUVE-Dosen im Vergleich zu Placebo. Die anderen Endpunkte umfassten u. a. PEC- und CGI-I- (Clinical Global Impression – Improvement) Responder 2 Stunden im Anschluss an Dosis 1 und die Gesamtzahl der Patienten pro Gruppe, die 1, 2 oder 3 Dosen der Studienmedikation mit und ohne Notfallmedikation erhielten. Als Responder galten Patienten, bei denen der PEC-Gesamtscore um einen Wert von  $\geq 40$  % gegenüber dem Ausgangswert abfiel, oder Patienten mit einem CGI-I-Score von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert).

Eine verminderte Agitiertheit wurde zum ersten Bewertungszeitpunkt, 10 Minuten nach Gabe von Dosis 1, sowie bei allen nachfolgenden Bewertungen während des 24-stündigen Bewertungszeitraums unter den Dosen von 4,5 mg und 9,1 mg sowohl bei Schizophrenie-Patienten als auch bei Patienten mit bipolaren Störungen beobachtet.

Eine Untersuchung verschiedener Untergruppen der Patienten (Alter, Rasse und Geschlecht) zeigte kein unterschiedliches Ansprechen auf der Grundlage dieser Untergruppierungen.

Die Hauptergebnisse sind in nachfolgender Tabelle angeführt.

**Hauptergebnisse aus den zulassungsrelevanten Studien über die Wirksamkeit: Vergleiche zwischen ADASUVE 4,5 mg, ADASUVE 9,1 mg und Placebo**

	Studienpatienten	004-301 Schizophrenie			004-302 Bipolare Störung		
	Behandlung N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
PEC-Veränderung	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Veränderung 2 Stunden nach Dosisgabe	-5,5	-8,1 <sup>+</sup>	-8,6 <sup>*</sup>	-4,9	-8,1 <sup>*</sup>	-9,0 <sup>*</sup>
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC-Responder	30 min nach Dosisgabe	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 Stunden nach Dosisgabe	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
CGI-I-Responder	CGI-I-Responder (%)	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
Benötigte Dosen	Eine	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Zwei	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Drei	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Notfall- medi- kation	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

\*= p<0,0001    += p<0,01

PEC-Responder =Veränderung um  $\geq 40$  % gegenüber dem PEC-Ausgangsscore;

CGI-I-Responder= Score von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert)

PBO = Placebo    SD=Standardabweichung

In einer unterstützenden Phase-II-Einzeldosisstudie an insgesamt 129 Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung betrug der Abfall des PEC-Scores nach 2 Stunden -5,0 unter Placebo, -6,7 unter ADASUVE 4,5 mg und -8,6 (p<0,001) unter ADASUVE 9,1 mg. Eine Notfallmedikation benötigten entsprechend 32,6 %, 11,1 % und 14,6 % der Patienten.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADASUVE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 0 bis unter 12 Jahren zur Behandlung von Schizophrenie und in der Altersklasse von 0 bis unter 10 Jahren zur Behandlung von bipolaren Störungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADASUVE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 12 bis unter 18 Jahren zur Behandlung von Schizophrenie und in der Altersklasse von 10 bis unter 18 Jahren zur Behandlung von bipolaren Störungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Anwendung von ADASUVE resultierte in einer raschen Resorption von Loxapin, wobei die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) 2 Minuten betrug. Die Exposition gegenüber Loxapin innerhalb der ersten 2 Stunden nach Anwendung ( $AUC_{0-2h}$ , ein Maß für die frühzeitige Exposition, die für das Einsetzen der therapeutischen Wirkung relevant ist) betrug bei gesunden Probanden 25,6 ng\*h/ml bei der Dosis von 4,5 mg und 66,7 ng\*h/ml bei der Dosis von 9,1 mg.

Die pharmakokinetischen Parameter wurden für Loxapin bei Probanden unter langfristigem, stabilem neuroleptischen Behandlungsregime nach wiederholter Anwendung in vierstündigen Abständen von insgesamt 3 Dosen ADASUVE (entweder 4,5 mg oder 9,1 mg) bestimmt. Die mittleren Plasmakonzentrationen waren nach der ersten und dritten Dosis von ADASUVE ähnlich und deuteten somit auf eine minimale Akkumulation während des 4-stündigen Dosisintervalls hin.

### Verteilung

Loxapin wird rasch aus dem Plasma entfernt und in die Gewebe verteilt. Tierexperimentelle Studien, die im Anschluss an eine orale Anwendung durchgeführt wurden, deuteten auf eine anfänglich vorrangige Verteilung in Lunge, Gehirn, Milz, Herz und Nieren hin. Loxapin ist zu 96,6 % an humane Plasmaproteine gebunden.

### Biotransformation

Loxapin wird extensiv in der Leber unter Bildung mehrerer Metaboliten metabolisiert. Die wesentlichen Stoffwechselwege umfassen Hydroxylierung zur Bildung von 8-OH-Loxapin und 7-OH-Loxapin, N-Oxidation zur Bildung von Loxapin-N-oxid und Demethylierung zur Bildung von Amoxapin. Bei ADASUVE war die beim Menschen beobachtete Reihenfolge der Metaboliten (auf der Grundlage einer systemischen Exposition) 8-OH-Loxapin >> Loxapin-N-oxid > 7-OH-Loxapin > Amoxapin, wobei die Plasmaspiegel von 8-OH-Loxapin denen der Ausgangsverbindung ähnlich waren. 8-OH-Loxapin übt keine pharmakologische Wirkung auf den D2-Rezeptor aus, während der untergeordnete Metabolit, 7-OH-Loxapin, eine hohe Bindungsaffinität zu D2-Rezeptoren aufweist.

Loxapin ist ein Substrat für mehrere CYP450-Isoenzyme. *In-vitro*-Studien zeigten, dass 7-OH-Loxapin primär durch CYP 3A4 und 2D6, 8-OH-Loxapin primär durch CYP 1A2, Amoxapin primär durch CYP 3A4, 2C19 und 2C8 und Loxapin-N-oxid durch FMO gebildet werden.

Das Potenzial von Loxapin und seinen Metaboliten (Amoxapin, 7-OH-Loxapin, 8-OH-Loxapin und Loxapin-N-oxid) zur Hemmung des über CYP450 vermittelten Arzneimittelmetabolismus wurde *in vitro* für die Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4



untersucht. Es wurde keine signifikante Hemmung beobachtet. *In-vitro* Studien deuten darauf hin, dass Loxapin und 8-OH-Loxapin keine Induktoren für die Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2B6 und 3A4 sind. Zusätzliche *in-vitro* Studien deuten darauf hin, dass Loxapin und 8-OH-Loxapin keine Inhibitoren von UGT 1A1, 1A3, 1A4, 2B7 und 2B15 sind.

### Elimination

Die Ausscheidung von Loxapin erfolgt größtenteils innerhalb der ersten 24 Stunden. Die Metaboliten werden mit dem Urin in Form von Konjugaten und mit den Faeces unkonjugiert ausgeschieden. Die Werte für die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $T_{1/2}$ ) lagen zwischen 6 und 8 Stunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Die mittleren Plasmakonzentrationen von Loxapin im Anschluss an eine Anwendung von ADASUVE verliefen über den klinischen Dosisbereich linear.  $AUC_{0-2h}$ ,  $AUC_{inf}$  und  $C_{max}$  stiegen dosisabhängig an.

### Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

#### *Raucher*

Eine populationspharmakokinetische Analyse, in welcher die Expositionen bei Rauchern und Nichtrauchern miteinander verglichen wurden, zeigte, dass Rauchen, das CYP 1A2 induziert, eine minimale Auswirkung auf die Exposition gegenüber ADASUVE hat. Eine Dosisanpassung aufgrund der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

Bei Raucherinnen ist die Exposition ( $AUC_{inf}$ ) gegenüber ADASUVE und dessen wirksamen Metaboliten 7-OH-Loxapin niedriger als bei Nichtraucherinnen (84 % vs. 109 % 7-OH-Loxapin/Loxapin-Verhältnis), was vermutlich auf eine bei Rauchern gesteigerte Clearance von Loxapin zurückzuführen ist.

#### *Demografische Merkmale*

Nach der Anwendung von ADASUVE zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede in der Exposition oder der Disposition von Loxapin aufgrund von Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht oder Körpermasseindex (*body mass index*, BMI).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten mit Ausnahme von Veränderungen an reproduktiven Geweben im Zusammenhang mit der verlängerten Pharmakologie von Loxapin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ähnliche Veränderungen, wie beispielsweise Gynäkomastie, sind beim Menschen bekannt, treten aber nur nach einer langfristigen Verabreichung von Arzneimitteln auf, die Hyperprolaktinämie verursachen.

Weibliche Ratten paarten sich aufgrund eines anhaltenden Diöstrus nach einer oralen Behandlung mit Loxapin nicht. Embryo- bzw. fetale Entwicklungsstudien und perinatale Studien erbrachten Hinweise auf Entwicklungsverzögerungen (reduziertes Gewicht, verzögerte Ossifikation, Hydronephrose, Hydroureter und/oder aufgetriebenes Nierenbecken mit reduzierten oder fehlenden Papillen) und eine erhöhte perinatale und neonatale Mortalität unter den Nachkommen von Ratten, die ab der Mitte ihrer Trächtigkeit mit oralen Dosen unterhalb der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von ADASUVE auf der Basis von  $mg/m^2$  behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Der weiße Inhalator (Gehäuse) besteht aus Polycarbonat medizinischer Güteklasse .  
Jeder Inhalator ist in einem versiegelten, mehrfach beschichteten Aluminiumfolien-Beutel verpackt.  
ADASUVE 9,1 mg wird in einem Umkarton mit 1 oder 5 Einheiten geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/823/002 (5 Einzeldosis-Inhalatoren)

EU/1/13/823/004 (1 Einzeldosis-Inhalator)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Februar 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers), der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung des Arzneimittels in einem Mitgliedstaat ist vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde ein Schulungsprogramm zu vereinbaren.

Im Anschluss an die Diskussionen und die Vereinbarung mit den zuständigen nationalen Behörden eines jeden Mitgliedstaates, in dem ADASUVE vermarktet wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei und nach Markteinführung sicherstellen, dass das

medizinische Fachpersonal, das ADASUVE voraussichtlich anwenden wird, Informationsmaterial erhält, das Folgendes umfasst:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Packungsbeilage und Etikettierung
- Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal

Das Schulungsmaterial muss folgende Hauptpunkte enthalten:

- Informationen zu ADASUVE, einschließlich des zugelassenen Anwendungsgebietes gemäß der Fachinformation:

„ADASUVE wird zur schnellen Kontrolle von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung angewendet. Die Patienten sollten unmittelbar nach der Kontrolle von akuten Agitationssymptomen eine reguläre Behandlung erhalten.“

- Detaillierte Beschreibung der Verfahren der Verabreichung von ADASUVE:

ADASUVE sollte in einem Krankenhausumfeld und unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von ADASUVE beträgt 9,1 mg. Falls erforderlich, kann nach 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet werden. Es dürfen nicht mehr als zwei Dosen angewendet werden.

- Vorbereitung des Patienten für das Verfahren und anschließende Überwachung:

Die Patienten müssen nach jeder Dosis 1 Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

Management früher Anzeichen und Symptome eines Bronchospasmus:

Mögliche schwere Nebenwirkungen der Atemwege sollten mit einem kurzwirksamen bronchodilatatorischen Betasympathomimetikum behandelt werden.

Vor der Verabreichung von ADASUVE:

ADASUVE darf nicht bei Patienten mit einer aktiven Atemwegserkrankung, wie etwa bei Patienten mit Asthma oder COPD, angewendet werden.

ADASUVE darf nicht bei Patienten mit akuten Anzeichen oder Symptomen der Atemwege angewendet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn ADASUVE bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese angewendet wird, sowie im Fall einer gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADASUVE 4,5 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation  
Loxapin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Inhalator gibt 4,5 mg Loxapin ab.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

1 Einzeldosis-Inhalator

5 Einzeldosis-Inhalatoren

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

Nur zur einmaligen Anwendung

Dieses Arzneimittel ist in einem versiegelten Beutel verpackt und muss bis unmittelbar vor der Anwendung in dem Beutel bleiben.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/823/001 (5 Einzeldosis-Inhalatoren)  
EU/1/13/823/003 (1 Einzeldosis-Inhalator)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADASUVE 4,5 mg Pulver zur Inhalation  
Loxapin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Inhalator gibt 4,5 mg Loxapin ab.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation

Ein Einzeldosis-Inhalator

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anleitung für den Gebrauch innenliegend.

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

Anleitung für den Gebrauch

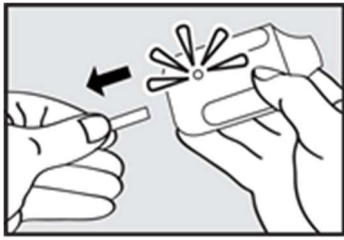
Lesen Sie bitte vor der Anwendung von ADASUVE bei einem Patienten die nachfolgenden 5 Schritte:

##### 1. Beutel öffnen. Beutel erst unmittelbar vor der Anwendung öffnen.

Den Folienbeutel aufreißen und den Inhalator aus der Verpackung entnehmen.



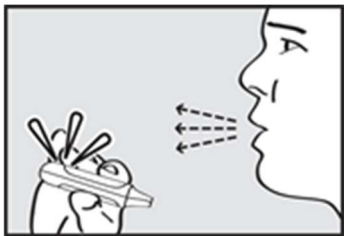
**2. Lasche herausziehen.** Die Kunststoffflasche kräftig aus dem hinteren Teil des Inhalators herausziehen. Das grüne Licht leuchtet auf und zeigt an, dass der Inhalator für die Anwendung bereit ist.



Die Anwendung muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Herausziehen der Lasche (oder vor dem Erlöschen des grünen Lichts) erfolgen, um eine automatische Deaktivierung des Inhalators zu vermeiden.

Geben Sie dem Patienten folgende Anweisungen:

**3. Ausatmen.** Den Inhalator vom Mund entfernt halten und vollständig ausatmen, um die Lunge zu entleeren.

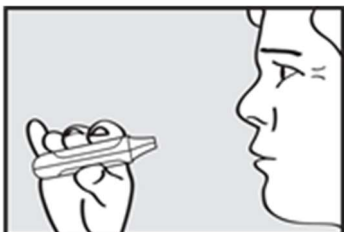


**4. Einatmen.** Über das Mundstück tief und gleichmäßig einatmen.

**WICHTIG:** Vergewissern Sie sich, dass das grüne Licht erlischt, nachdem der Patient inhaliert hat.



**5. Atem anhalten.** Das Mundstück aus dem Mund nehmen und den Atem kurz anhalten.



**Hinweis:** Wenn das grüne Licht nach der Inhalation anbleibt, fordern Sie den Patienten auf, die Schritte 3 bis 5 zu wiederholen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nicht bei Patienten mit Asthma, COPD oder akuten respiratorischen Symptomen anwenden.

Es muss ein kurzwirksames bronchodilatatorisches Betasympathomimetikum für die Behandlung von möglichen Bronchospasmen zur Verfügung stehen.

Die Patienten müssen nach jeder Dosis 1 Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/823/001 (5 Einzeldosis-Inhalatoren)  
EU/1/13/823/003 (1 Einzeldosis-Inhalator)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GEHÄUSE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADASUVE 4,5 mg Pulver zur Inhalation  
Loxapin

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

4,5 mg

**6. WEITERE ANGABEN**



## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADASUVE 9,1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation  
Loxapin

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Inhalator gibt 9,1 mg Loxapin ab.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

1 Einzeldosis-Inhalator

5 Einzeldosis-Inhalatoren

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

Nur zur einmaligen Anwendung

Dieses Arzneimittel ist in einem versiegelten Beutel verpackt und muss bis unmittelbar vor der Anwendung in dem Beutel bleiben.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/823/002 (5 Einzeldosis-Inhalatoren)  
EU/1/13/823/004 (1 Einzeldosis-Inhalator)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC: {Nummer}

SN: {Nummer]

NN: {Nummer}

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### BEUTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADASUVE 9,1 mg Pulver zur Inhalation  
Loxapin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Inhalator gibt 9,1 mg Loxapin ab.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation

Ein Einzeldosis-Inhalator

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anleitung für den Gebrauch innenliegend.

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation

Anleitung für den Gebrauch

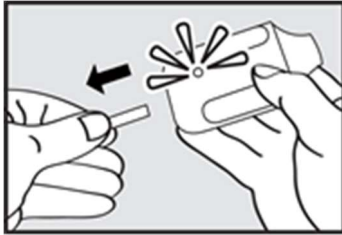
Lesen Sie bitte vor der Anwendung von ADASUVE bei einem Patienten die nachfolgenden 5 Schritte:

##### 1. Beutel öffnen. Beutel erst unmittelbar vor der Anwendung öffnen.

Den Folienbeutel aufreißen und den Inhalator aus der Verpackung entnehmen.



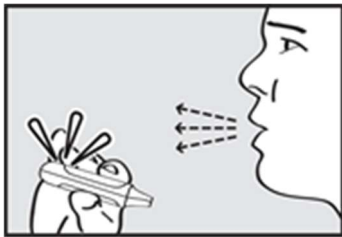
**2. Lasche herausziehen.** Die Kunststoffflasche kräftig aus dem hinteren Teil des Inhalators herausziehen. Das grüne Licht leuchtet auf und zeigt an, dass der Inhalator für die Anwendung bereit ist.



**Die Anwendung muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Herausziehen der Lasche (oder vor dem Erlöschen des grünen Lichts) erfolgen, um eine automatische Deaktivierung des Inhalators zu vermeiden.**

Geben Sie dem Patienten folgende Anweisungen:

**3. Ausatmen.** Den Inhalator vom Mund entfernt halten und vollständig ausatmen, um die Lunge zu entleeren.

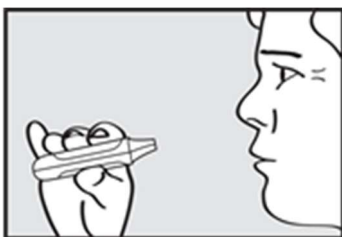


**4. Einatmen.** Über das Mundstück tief und gleichmäßig einatmen.

**WICHTIG: Vergewissern Sie sich, dass das grüne Licht erlischt, nachdem der Patient inhaliert hat.**



**5. Atem anhalten.** Das Mundstück aus dem Mund nehmen und den Atem kurz anhalten.



**Hinweis: Wenn das grüne Licht nach der Inhalation anbleibt, fordern Sie den Patienten auf, die Schritte 3 bis 5 zu wiederholen.**

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nicht bei Patienten mit Asthma, COPD oder akuten respiratorischen Symptomen anwenden.

Es muss ein kurzwirksames bronchodilatatorisches Betasympathomimetikum für die Behandlung von möglichen Bronchospasmen zur Verfügung stehen.

Die Patienten müssen nach jeder Dosis 1 Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/823/002 (5 Einzeldosis-Inhalatoren)  
EU/1/13/823/004 (1 Einzeldosis-Inhalator)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**GEHÄUSE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADASUVE 9,1 mg Pulver zur Inhalation  
Loxapin

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

LOT

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

9,1 mg

**6. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **ADASUVE 4,5 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation**

Loxapin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist ADASUVE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADASUVE beachten?
3. Wie ist ADASUVE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADASUVE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist ADASUVE und wofür wird es angewendet?**

ADASUVE enthält den Wirkstoff Loxapin und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antipsychotika bezeichnet werden. ADASUVE wirkt, indem es im Gehirn bestimmte chemische Substanzen (Neurotransmitter) wie Dopamin und Serotonin hemmt, wodurch eine beruhigende Wirkung erzeugt und aggressives Verhalten gemildert wird.

ADASUVE wird zur Behandlung von akuten Symptomen von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit angewendet, die bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung auftreten können. Es handelt sich dabei um Erkrankungen, die mitunter durch folgende Symptome gekennzeichnet sind:

- (Schizophrenie) Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, Misstrauen, Irrglauben, zusammenhangloses Reden und Verhalten sowie abgeflachte Gefühlslage. Menschen, die an dieser Erkrankung leiden, können sich außerdem depressiv, schuldig, ängstlich oder angespannt fühlen.
- (Bipolare Störung) Hochgefühl, übermäßige Energie, stark vermindertes Schlafbedürfnis, sehr schnelles Sprechen mit Gedankenrasen und manchmal starker Reizbarkeit.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADASUVE beachten?**

**ADASUVE darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Loxapin oder Amoxapin sind;
- wenn Sie keuchen oder an Atemnot leiden;
- wenn Sie Lungenprobleme haben, wie beispielsweise Asthma oder eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (von Ihrem Arzt eventuell als „COPD“ bezeichnet).

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vor der Anwendung von ADASUVE wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal mit Ihnen sprechen und entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

- ADASUVE kann eine Verengung der Atemwege (Bronchospasmus) verursachen und bei Ihnen möglicherweise Keuchen, Husten, ein Gefühl von Brustenge oder Atemnot auslösen. Dies kann innerhalb von 25 Minuten nach der Anwendung auftreten.
- Beim malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) handelt es sich um eine Gruppe von Symptomen, die bei der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich ADASUVE, auftreten können. Diese Symptome können hohes Fieber, Muskelsteifheit sowie unregelmäßiger oder schneller Herzschlag oder Puls sein. MNS kann tödlich verlaufen. Wenn bei Ihnen MNS auftritt, dürfen Sie ADASUVE nicht wieder anwenden.
- Antipsychotika wie ADASUVE können Bewegungen auslösen, die sie möglicherweise nicht kontrollieren können, z. B. Grimassieren, Herausstrecken der Zunge, Schmatzbewegungen, Zusammenziehen der Lippen, schnellen Lidschlag oder schnellen Bewegungen von Beinen, Armen oder Fingern. Wenn diese Anzeichen auftreten, muss die Behandlung mit ADASUVE unter Umständen abgebrochen werden.
- Vorsicht ist bei der Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit Vergiftungen oder Patienten im Delirium geboten.

Vor der Behandlung mit ADASUVE informieren Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie:

- Atembeschwerden (z. B. Asthma) oder andere chronische Lungenkrankheiten (z. B. Bronchitis oder Emphysem) haben oder hatten;
- Herzprobleme oder einen Schlaganfall haben oder hatten;
- hohen oder niedrigen Blutdruck haben oder hatten;
- Krampfanfälle (Konvulsionen) haben oder hatten;
- ein Glaukom (erhöhten Augeninnendruck) haben oder hatten;
- Harnverhalt (unvollständige Leerung der Harnblase) haben oder hatten;
- ADASUVE bereits angewendet haben und bei Ihnen dabei Keuchen oder Atemnot aufgetreten sind;
- Jemals unkontrollierte Bewegungen der Muskeln oder Augen, mangelnde Koordination, anhaltende Muskelkontraktionen, ein Gefühl der Ruhelosigkeit oder das Gefühl, nicht ruhig sitzen zu können, haben oder hatten;
- Eine ältere Person sind und unter Demenz (Verlust des Gedächtnisses oder sonstiger geistiger Fähigkeiten) leiden.

## **Kinder und Jugendliche**

ADASUVE ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

## **Anwendung von ADASUVE zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- Adrenalin
- Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden
- Arzneimittel, die mit einem Risiko für Krampfanfälle einhergehen (z. B. Clozapin, Trizyklika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRI], Tramadol, Mefloquin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Parkinson
- Lorazepam oder sonstige zentral wirkende Arzneimittel (zur Behandlung von Angst, Depressionen, Schmerzen oder Schlaflosigkeit) und jedes andere Arzneimittel, das Schläfrigkeit auslöst.
- (illegale) Partydrogen

- Arzneimittel wie Fluvoxamin, Propranolol, Enoxacin und sonstige Arzneimittel, die das Leberenzym „CYP450 1A2“ hemmen können
- Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie, Depressionen oder Schmerzen, da diese das Risiko für Krampfanfälle erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von ADASUVE und Adrenalin kann zu einem Blutdruckabfall führen.

### **Anwendung von ADASUVE zusammen mit Alkohol**

Da ADASUVE das Nervensystem beeinflusst, muss Alkohol während der Behandlung mit ADASUVE gemieden werden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Sie sollten über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der Anwendung von ADASUVE nicht stillen und die zwischenzeitlich produzierte Milch verwerfen.

Bei neugeborenen Babies von Müttern, die in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft wiederholt Antipsychotika eingenommen haben, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder Muskelschwäche, Schläfrigkeit, körperliche Unruhe, Atembeschwerden und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome aufweist, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Da über Schwindel, Sedierung und Schläfrigkeit als mögliche Nebenwirkung von ADASUVE berichtet wurde, dürfen Sie nach Anwendung von ADASUVE kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Sie wissen, wie ADASUVE bei Ihnen wirkt.

## **3. Wie ist ADASUVE anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 9,1 mg. Nach 2 Stunden kann Ihnen Ihr Arzt, nachdem er Ihren Zustand sorgfältig überprüft hat, eine zweite Dosis verordnen. Weiterhin kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf 4,5 mg reduzieren, wenn er der Ansicht ist, dass diese Dosierung für die Behandlung Ihres Zustands geeigneter ist.

Sie erhalten ADASUVE unter der Aufsicht eines Arztes oder von medizinischem Fachpersonal.

ADASUVE ist zur Inhalation bestimmt. Nachdem der Arzt oder das medizinische Fachpersonal ADASUVE für Sie vorbereitet hat, wird man Sie bitten, den Inhalator in die Hand zu nehmen, auszuatmen, das Mundstück dann in den Mund zu nehmen, das Arzneimittel über den Inhalator einzuatmen und anschließend kurz die Luft anzuhalten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von ADASUVE angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie darüber besorgt sind, dass Sie eine größere Menge von ADASUVE erhalten haben, als Sie für nötig halten, teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal Ihre Bedenken mit. Bei Patienten, die eine größere als die vorgesehene Menge von ADASUVE angewendet haben, können folgende Symptome auftreten: extreme Müdigkeit oder Schläfrigkeit, Atembeschwerden, niedriger Blutdruck, Rachenreizung oder schlechter Geschmack im Mund, unkontrollierte Muskel- oder Augenbewegungen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und unterbrechen Sie die Anwendung des Arzneimittels, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- etwaige Symptome, die die Atmung betreffen, wie Keuchen, Husten, Atemnot oder Engegefühl in der Brust - diese Symptome könnten ein Anzeichen dafür sein, dass das Arzneimittel Ihre Atemwege reizt (gelegentliches Auftreten, wenn Sie nicht an Asthma oder COPD leiden);
- Schwindel oder Ohnmacht - dies könnte bedeuten, dass das Arzneimittel Ihren Blutdruck senkt (gelegentliches Auftreten);
- Zunahme der Agitiertheit oder der Verwirrtheit, insbesondere in Verbindung mit Fieber oder Muskelsteifheit (seltenes Auftreten). Diese Symptome können mit einem ernsthaften Leiden im Zusammenhang stehen, das als malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) bezeichnet wird.

**Bitte informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, die auch im Zusammenhang mit anderen Formen dieses Arzneimittels möglich sind:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): schlechter Geschmack im Mund oder Schläfrigkeit.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Rachenreizung, trockener Mund oder Müdigkeit.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): unkontrollierte Muskel- oder Augenbewegungen, Störungen im Bewegungsablauf, anhaltende Muskelkontraktionen, Gefühl der Ruhelosigkeit oder das Gefühl, nicht ruhig sitzen zu können.

Weitere Nebenwirkungen, die mit der langfristigen Einnahme von Loxapin in Zusammenhang gebracht wurden und die auf ADASUVE zutreffen können, sind Ohnmacht nach dem Aufstehen, erhöhter Herzschlag, erhöhter Blutdruck, verschwommenes Sehen, trockene Augen und verringertes Wasserlassen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist ADASUVE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen ADASUVE nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen ADASUVE nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: offener oder eingerissener Beutel oder irgendwelche Anzeichen für eine Beschädigung des Arzneimittels.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ADASUVE enthält**

Der Wirkstoff ist: Loxapin. Jeder Einzeldosis-Inhalator enthält 5 mg Loxapin und gibt 4,5 mg Loxapin ab.

### **Wie ADASUVE aussieht und Inhalt der Packung**

ADASUVE 4,5 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation besteht aus einem weißen Einzeldosis-Einweginhalator aus Kunststoff, der Loxapin enthält. Jeder Inhalator ist in einem versiegelten Folienbeutel verpackt. ADASUVE 4,5 mg wird in einem Umkarton mit 1 oder 5 Einzeldosis-Inhalatoren geliefert.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG LT  
Tel +370 672 12222

#### **България**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG BG  
Тел.: +35 988 6666096

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG CZ  
Tel: +420 251 512 947

#### **Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals AG HU  
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 AG LT  
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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Thespis Pharmaceutical Ltd  
Τηλ: +357 22 67 77 10

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel +370 672 12222

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +421 902 566333

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

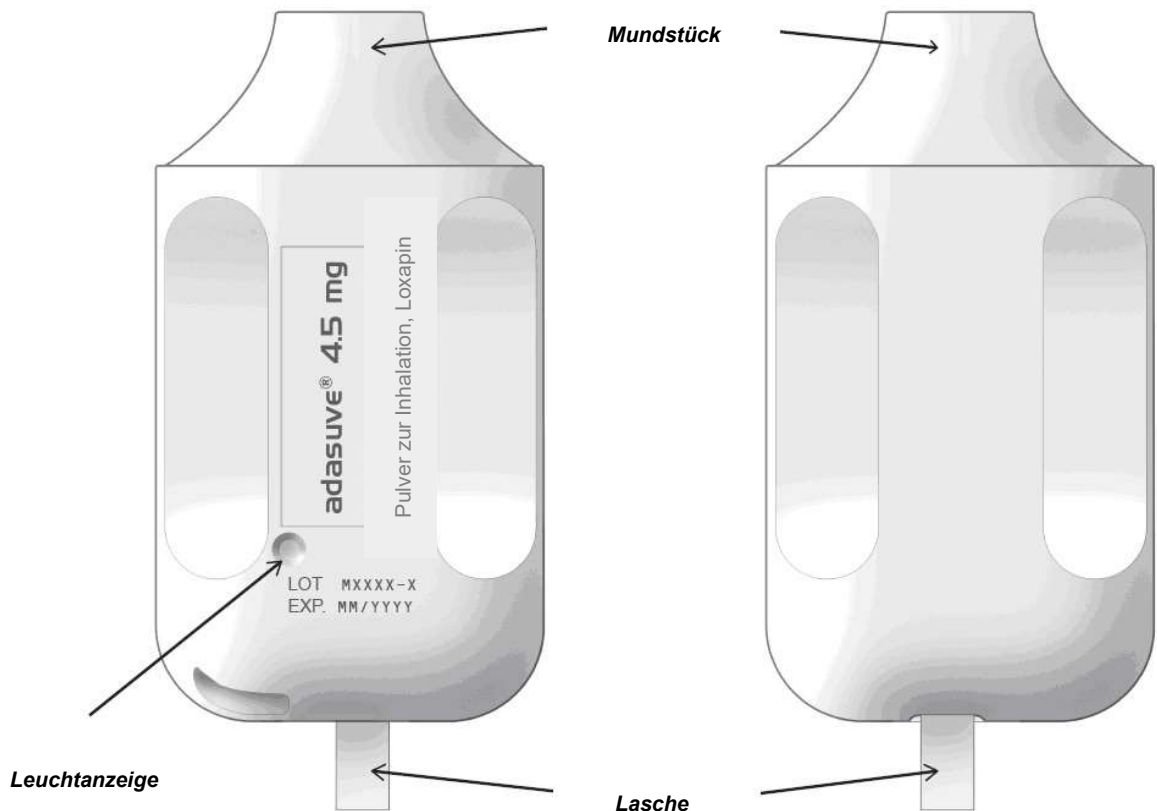
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bitte lesen Sie vor der Anwendung die gesamte Anleitung. Weitere Informationen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

**Machen Sie sich mit ADASUVE vertraut:** Die nachstehenden Abbildungen zeigen die Hauptmerkmale von ADASUVE auf.



- ADASUVE wird in einem versiegelten Beutel geliefert.
- Wenn ADASUVE aus dem Beutel genommen wird, leuchtet die Leuchtanzeige nicht auf.
- Die Leuchtanzeige leuchtet (grün) auf, wenn die Lasche herausgezogen wird. Der Inhalator ist dann für den Gebrauch bereit.
- Die Leuchtanzeige erlischt automatisch, wenn das Arzneimittel inhaliert ist.

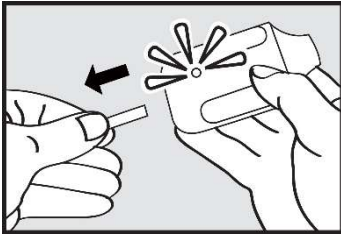
Lesen Sie bitte vor der Anwendung von ADASUVE bei einem Patienten die nachfolgenden 5 Schritte.



### 1. Beutel öffnen

**Den Beutel erst unmittelbar vor der Anwendung öffnen.** Den Folienbeutel aufreißen und den Inhalator aus der Verpackung entnehmen.



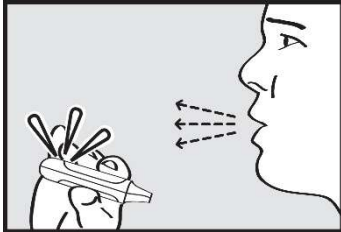


## 2. Lasche herausziehen

Die Kunststofflasche kräftig aus dem hinteren Teil des Inhalators herausziehen. Das grüne Licht leuchtet auf und zeigt an, dass der Inhalator für den Gebrauch bereit ist.

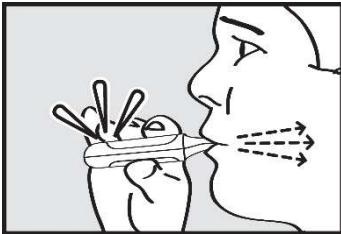
**Die Anwendung muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Herausziehen der Lasche (oder vor dem Erlöschen des grünen Lichts) erfolgen, um ein automatisches Deaktivieren des Inhalators zu vermeiden.**

**Geben Sie dem Patienten folgende Anweisungen:**



## 3. Ausatmen

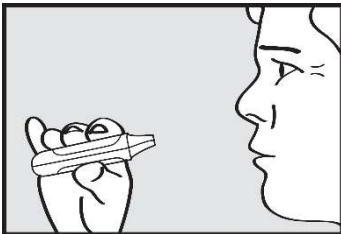
Den Inhalator vom Mund entfernt halten und vollständig ausatmen, um die Lunge zu entleeren.



## 4. Einatmen

Über das Mundstück tief und gleichmäßig einatmen.

**WICHTIG: Vergewissern Sie sich, dass das grüne Licht erlischt, nachdem der Patient inhaliert hat.**



## 5. Atem anhalten

Das Mundstück aus dem Mund nehmen und den Atem kurz anhalten.

**HINWEIS:** Wenn das grüne Licht nach der Inhalation anbleibt, fordern Sie den Patienten auf, die Schritte 3 bis 5 zu wiederholen.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### ADASUVE 9,1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Loxapin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADASUVE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADASUVE beachten?
3. Wie ist ADASUVE anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADASUVE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ADASUVE und wofür wird es angewendet?

ADASUVE enthält den Wirkstoff Loxapin und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antipsychotika bezeichnet werden. ADASUVE wirkt, indem es im Gehirn bestimmte chemische Substanzen (Neurotransmitter) wie Dopamin und Serotonin hemmt, wodurch eine beruhigende Wirkung erzeugt und aggressives Verhalten gemildert wird.

ADASUVE wird zur Behandlung von akuten Symptomen von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit angewendet, die bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung auftreten können. Es handelt sich dabei um Erkrankungen, die mitunter durch folgende Symptome gekennzeichnet sind:

- (Schizophrenie) Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht wirklich da sind, Misstrauen, Irrglauben, zusammenhangloses Reden und Verhalten sowie abgeflachte Gefühlslage. Menschen, die an dieser Erkrankung leiden, können sich außerdem depressiv, schuldig, ängstlich oder angespannt fühlen.
- (Bipolare Störung) Hochgefühl, übermäßige Energie, stark vermindertes Schlafbedürfnis, sehr schnelles Sprechen mit Gedankenrasen und manchmal starker Reizbarkeit.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADASUVE beachten?

**ADASUVE darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Loxapin oder Amoxapin sind;
- wenn Sie keuchen oder an Atemnot leiden;
- wenn Sie Lungenprobleme haben, wie beispielsweise Asthma oder eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (von Ihrem Arzt eventuell als „COPD“ bezeichnet).

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Vor der Anwendung von ADASUVE wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal mit Ihnen sprechen und entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

- ADASUVE kann eine Verengung der Atemwege (Bronchospasmus) verursachen und bei Ihnen möglicherweise Keuchen, Husten, ein Gefühl von Brustenge oder Atemnot auslösen. Dies kann innerhalb von 25 Minuten nach der Anwendung auftreten.
- Beim malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) handelt es sich um eine Gruppe von Symptomen, die bei der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich ADASUVE, auftreten können. Diese Symptome können hohes Fieber, Muskelsteifheit sowie unregelmäßiger oder schneller Herzschlag oder Puls sein. MNS kann tödlich verlaufen. Wenn bei Ihnen MNS auftritt, dürfen Sie ADASUVE nicht wieder anwenden.
- Antipsychotika wie ADASUVE können Bewegungen auslösen, die sie möglicherweise nicht kontrollieren können, z. B. Grimassieren, Herausstrecken der Zunge, Schmatzbewegungen, Zusammenziehen der Lippen, schnellen Lidschlag oder schnelles Bewegen von Beinen, Armen oder Fingern. Wenn diese Zeichen auftreten, muss die Behandlung mit ADASUVE unter Umständen abgebrochen werden.
- Vorsicht ist bei der Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit Vergiftungen oder Patienten im Delirium geboten.

Vor der Behandlung mit ADASUVE informieren Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie:

- Atembeschwerden (z. B. Asthma) oder andere chronische Lungenkrankheiten (z. B. Bronchitis oder Emphysem) haben oder hatten;
- Herzprobleme oder einen Schlaganfall haben oder hatten;
- hohen oder niedrigen Blutdruck haben oder hatten;
- Krampfanfälle (Konvulsionen) haben oder hatten;
- ein Glaukom (erhöhten Augeninnendruck) haben oder hatten;
- Harnverhalt (unvollständige Leerung der Harnblase) haben oder hatten;
- ADASUVE bereits angewendet haben und bei Ihnen dabei Keuchen oder Atemnot aufgetreten sind;
- Jemals unkontrollierte Bewegungen der Muskeln oder Augen, mangelnde Koordination, anhaltende Muskelkontraktionen, ein Gefühl der Ruhelosigkeit oder das Gefühl, nicht ruhig sitzen zu können, haben oder hatten;
- Eine ältere Person sind und unter Demenz (Verlust des Gedächtnisses oder sonstiger geistiger Fähigkeiten) leiden.

## **Kinder und Jugendliche**

ADASUVE ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt.

## **Anwendung von ADASUVE zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Zu diesen Arzneimitteln zählen:

- Adrenalin
- Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden
- Arzneimittel, die mit einem Risiko für Krampfanfälle einhergehen (z. B. Clozapin, Trizyklika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRI], Tramadol, Mefloquin)
- Arzneimittel zur Behandlung von Parkinson
- Lorazepam oder sonstige zentral wirkende Arzneimittel (zur Behandlung von Angst, Depressionen, Schmerzen oder Schlaflosigkeit) und jedes andere Arzneimittel, das Schläfrigkeit auslöst.
- (illegale) Partydrogen
- Arzneimittel wie Fluvoxamin, Propranolol, Enoxacin und sonstige Arzneimittel, die das Leberenzym „CYP450 1A2“ hemmen können

- Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie, Depressionen oder Schmerzen, da diese das Risiko für Krampfanfälle erhöhen können
- Die gleichzeitige Anwendung von ADASUVE und Adrenalin kann zu einem Blutdruckabfall führen.

#### **Anwendung von ADASUVE zusammen mit Alkohol**

Da ADASUVE das Nervensystem beeinflusst, muss Alkohol während der Behandlung mit ADASUVE gemieden werden.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Sie sollten über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der Anwendung von ADASUVE nicht stillen und die zwischenzeitlich produzierte Milch verwerfen.

Bei neugeborenen Babies von Müttern, die in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft wiederholt Antipsychotika eingenommen haben, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder Muskelschwäche, Schläfrigkeit, körperliche Unruhe, Atembeschwerden und Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome aufweist, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Da über Schwindel, Sedierung und Schläfrigkeit als mögliche Nebenwirkung von ADASUVE berichtet wurde, dürfen Sie nach Anwendung von ADASUVE kein Fahrzeug lenken und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Sie wissen, wie ADASUVE bei Ihnen wirkt.

### **3. Wie ist ADASUVE anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 9,1 mg. Nach 2 Stunden kann Ihnen Ihr Arzt, nachdem er Ihren Zustand sorgfältig überprüft hat, eine zweite Dosis verordnen. Weiterhin kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf 4,5 mg reduzieren, wenn er der Ansicht ist, dass diese Dosierung für die Behandlung Ihres Zustands geeigneter ist.

Sie erhalten ADASUVE unter der Aufsicht eines Arztes oder von medizinischem Fachpersonal.

ADASUVE ist zur Inhalation bestimmt. Nachdem der Arzt oder das medizinische Fachpersonal ADASUVE für Sie vorbereitet hat, wird man Sie bitten, den Inhalator in die Hand zu nehmen, auszuatmen, das Mundstück dann in den Mund zu nehmen, das Arzneimittel über den Inhalator einzuatmen und anschließend kurz die Luft anzuhalten.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von ADASUVE angewendet haben, als Sie sollten**

Wenn Sie darüber besorgt sind, dass Sie eine größere Menge von ADASUVE erhalten haben, als Sie für nötig halten, teilen Sie Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal Ihre Bedenken mit. Bei Patienten, die eine größere als die vorgesehene Menge von ADASUVE angewendet haben, können folgende Symptome auftreten: extreme Müdigkeit oder Schläfrigkeit, Atembeschwerden, niedriger Blutdruck, Rachenreizung oder schlechter Geschmack im Mund, unkontrollierte Muskel- oder Augenbewegungen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt und unterbrechen Sie die Anwendung des Arzneimittels, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- etwaige Symptome, die die Atmung betreffen, wie Keuchen, Husten, Atemnot oder Engegefühl in der Brust - diese Symptome könnten ein Anzeichen dafür sein, dass das Arzneimittel Ihre Atemwege reizt (gelegentliches Auftreten, wenn Sie nicht an Asthma oder COPD leiden);
- Schwindel oder Ohnmacht - dies könnte bedeuten, dass das Arzneimittel Ihren Blutdruck senkt (gelegentliches Auftreten);
- Zunahme der Agitiertheit oder der Verwirrtheit, insbesondere in Verbindung mit Fieber oder Muskelsteifheit (seltenes Auftreten). Diese Symptome können mit einem ernsthaften Leiden im Zusammenhang stehen, das als malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) bezeichnet wird.

**Bitte informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, die auch im Zusammenhang mit anderen Formen dieses Arzneimittels möglich sind:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): schlechter Geschmack im Mund oder Schläfrigkeit.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schwindel, Rachenreizung, trockener Mund oder Müdigkeit.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): unkontrollierte Muskel- oder Augenbewegungsstörungen im Bewegungsablauf, anhaltende Muskelkontraktionen, Gefühl der Ruhelosigkeit oder das Gefühl, nicht ruhig sitzen zu können.

Weitere Nebenwirkungen, die mit der langfristigen Einnahme von Loxapin in Zusammenhang gebracht wurden und die auf ADASUVE zutreffen können, sind Ohnmacht nach dem Aufstehen, erhöhter Herzschlag, erhöhter Blutdruck, verschwommenes Sehen, trockene Augen und verringertes Wasserlassen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### 5. Wie ist ADASUVE aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen ADASUVE nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen ADASUVE nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: offener oder eingerissener Beutel oder irgendwelche Anzeichen für eine Beschädigung des Arzneimittels.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ADASUVE enthält

Der Wirkstoff ist: Loxapin. Jeder Einzeldosis-Inhalator enthält 10 mg Loxapin und gibt 9,1 mg Loxapin ab.

### Wie ADASUVE aussieht und Inhalt der Packung

ADASUVE 9,1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation besteht aus einem weißen Einzeldosis-Einweginhalator aus Kunststoff, der Loxapin enthält. Jeder Inhalator ist in einem versiegelten Folienbeutel verpackt. ADASUVE 9,1 mg wird in einem Umkarton mit 1 oder 5 Einzeldosis-Inhalatoren geliefert.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals  
GmbH LT  
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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Thespis Pharmaceutical Ltd  
Τηλ: +357 22 67 77 10

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel +370 672 12222

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +421 902 566333

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

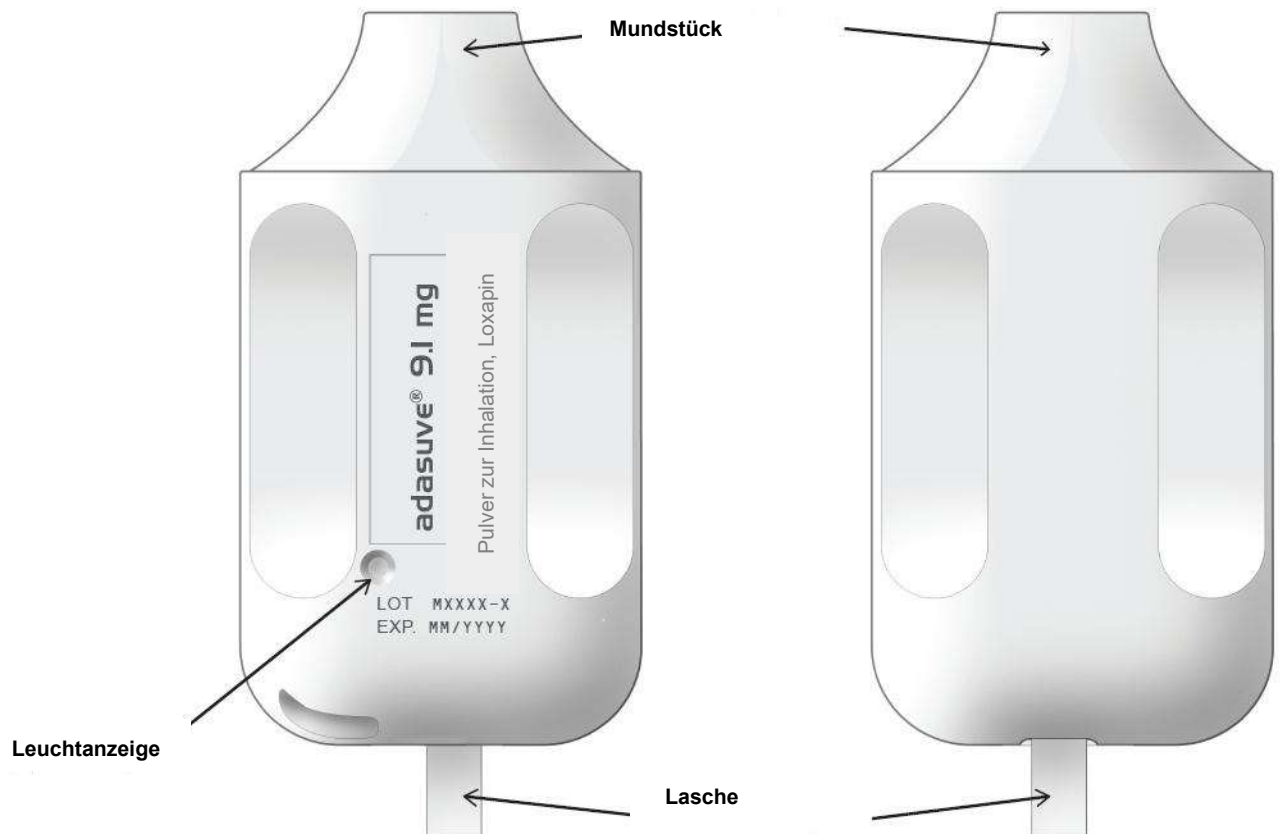
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bitte lesen Sie vor der Anwendung die gesamte Anleitung. Weitere Informationen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

**Machen Sie sich mit ADASUVE vertraut:** Die nachstehenden Abbildungen zeigen die Hauptmerkmale von ADASUVE auf.



- ADASUVE wird in einem versiegelten Beutel geliefert.
- Wenn ADASUVE aus dem Beutel genommen wird, leuchtet die Leuchtanzeige nicht auf.
- Die Leuchtanzeige leuchtet (grün) auf, wenn die Lasche herausgezogen wird. Der Inhalator ist dann für den Gebrauch bereit.
- Die Leuchtanzeige erlischt automatisch, wenn das Arzneimittel inhaliert ist.

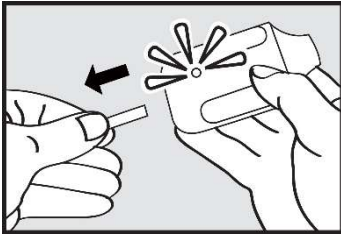
Lesen Sie bitte vor der Anwendung von ADASUVE bei einem Patienten die nachfolgenden 5 Schritte.



### 1. Beutel öffnen

**Den Beutel erst unmittelbar vor der Anwendung öffnen.** Den Folienbeutel aufreißen und den Inhalator aus der Verpackung entnehmen.



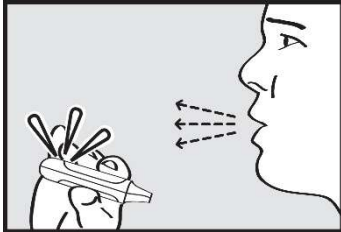


## 2. Lasche herausziehen

Die Kunststofflasche kräftig aus dem hinteren Teil des Inhalators herausziehen. Das grüne Licht leuchtet auf und zeigt an, dass der Inhalator für den Gebrauch bereit ist.

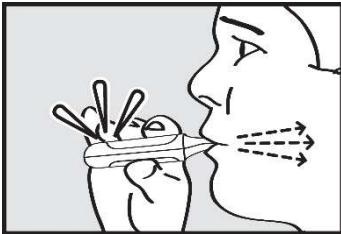
**Die Anwendung muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Herausziehen der Lasche (oder vor dem Erlöschen des grünen Lichts) erfolgen, um ein automatisches Deaktivieren des Inhalators zu vermeiden.**

**Geben Sie dem Patienten folgende Anweisungen:**



## 3. Ausatmen

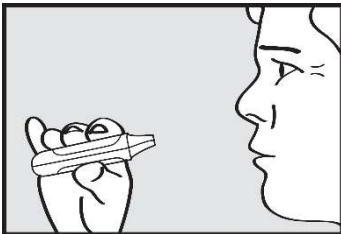
Den Inhalator vom Mund entfernt halten und vollständig ausatmen, um die Lunge zu entleeren.



## 4. Einatmen

Über das Mundstück tief und gleichmäßig einatmen.

**WICHTIG: Vergewissern Sie sich, dass das grüne Licht erlischt, nachdem der Patient inhaliert hat.**



## 5. Atem anhalten

Das Mundstück aus dem Mund nehmen und den Atem kurz anhalten.

**HINWEIS:** Wenn das grüne Licht nach der Inhalation anbleibt, fordern Sie den Patienten auf, die Schritte 3 bis 5 zu wiederholen.