

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADASUVE 4,5 mg polvere per inalazione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun inalatore monodose contiene 5 mg di loxapina ed eroga 4,5 mg di loxapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in contenitore monodose.

Dispositivo bianco con un boccaglio ad una estremità e una linguetta sporgente, a strappo, all'altra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ADASUVE è indicato per il controllo rapido dello stato di agitazione, da lieve a moderato, in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. I pazienti devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo il controllo dei sintomi acuti di agitazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ADASUVE deve essere somministrato in un contesto medico, sotto la diretta supervisione del personale sanitario. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione nella prima ora dopo ciascuna dose, per segni e sintomi di broncospasmo.

Deve essere disponibile un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione per trattare possibili effetti indesiderati respiratori severi (broncospasmo).

Posologia

La dose iniziale raccomandata di ADASUVE è 9,1 mg. Poiché questo dosaggio non può essere raggiunto con questa confezione (ADASUVE 4,5 mg), inizialmente si deve utilizzare la confezione da 9,1 mg di ADASUVE. Se necessario, può essere somministrata una seconda dose dopo 2 ore. Non devono essere somministrate più di due dosi.

Può essere somministrata una dose più bassa da 4,5 mg, se la dose da 9,1 mg non era stata ben tollerata in precedenza dal paziente, o se il medico decide che la dose più bassa sia più appropriata.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE in pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Danno renale e/o compromissione epatica

ADASUVE non è stato studiato in pazienti con danno renale o compromissione epatica. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE in bambini (di età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso inalatorio. Il prodotto è contenuto in una confezione sigillata.

Al momento dell'uso, il prodotto viene rimosso dalla confezione. Quando la linguetta a strappo è rimossa, si accende una luce verde che indica che il prodotto è pronto per l'uso (Nota: il prodotto deve essere usato entro 15 minuti dalla rimozione della linguetta). Per erogare il medicinale, il paziente inala attraverso il boccaglio con un respiro profondo e costante. Alla fine dell'inalazione, il paziente deve rimuovere il boccaglio dalla bocca e trattenere brevemente il respiro. Il medicinale è stato erogato quando la luce verde si spegne. La parte esterna del dispositivo si può scaldare durante l'uso. Questo è normale.

Per le istruzioni complete su come usare ADASUVE, vedere il foglio illustrativo al paragrafo riguardante le informazioni per il personale sanitario.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad amoxapine.

Pazienti con segni/sintomi respiratori acuti (ad esempio, respiro sibilante) o con malattia delle vie respiratorie in fase attiva (quali, pazienti con asma o con broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO]) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il corretto uso dell'inalatore ADASUVE è importante per la somministrazione della dose completa di loxapina.

Il personale sanitario deve assicurarsi che il paziente usi l'inalatore correttamente.

ADASUVE può avere un'efficacia limitata quando i pazienti assumono contemporaneamente anche altri medicinali, principalmente altri antipsicotici.

Broncospasmo

Il broncospasmo è stato riferito dopo la somministrazione di ADASUVE, in particolare nei pazienti con asma o BPCO e in genere è stato riferito nei 25 minuti dalla somministrazione della dose (vede paragrafo 4.8). Di conseguenza, ADASUVE è controindicato nei pazienti con asma o BPCO nonché nei pazienti con segni/sintomi respiratori acuti (ad es., sibilo) (vedere paragrafo 4.3). ADASUVE non è stato studiato in pazienti con altre forme di malattia polmonare. Si raccomanda di tenere sotto osservazione i pazienti durante la prima ora dopo la somministrazione di ADASUVE, per segni e sintomi di broncospasmo.

Nei pazienti che potrebbero sviluppare broncospasmo, deve essere considerato il trattamento con un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione, ad es., salbutamolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

ADASUVE non deve essere nuovamente somministrato in pazienti che sviluppano qualsiasi segno/sintomo respiratorio (vedere paragrafo 4.3).

Ipoventilazione

Dato l'effetto principale di loxapina sul sistema nervoso centrale (SNC), ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti con respirazione compromessa, quali pazienti in stato ipovigile o pazienti con depressione del SNC da alcool o da altri medicinali ad azione centrale, ad es., ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, ipnotici, oppiacei ecc. (vedere paragrafo 4.5)

Pazienti anziani con psicosi correlata a demenza

ADASUVE non è stato studiato in pazienti anziani, compresi quelli con psicosi correlata a demenza. Studi clinici con medicinali antipsicotici, sia atipici che convenzionali, hanno dimostrato che i pazienti anziani, con psicosi correlata a demenza, presentano un maggior rischio di morte, rispetto al placebo. ADASUVE non è indicato per il trattamento di pazienti con psicosi correlata a demenza.

Sintomi extrapiramidali

I sintomi extrapiramidali (compresa la distonia acuta), sono effetti noti della classe degli antipsicotici. ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti con storia nota di sintomi extrapiramidali.

Discinesia tardiva

In pazienti trattati con loxapina, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento, qualora si manifestino segni e sintomi di discinesia tardiva. Questi sintomi possono temporaneamente peggiorare o possono anche presentarsi dopo l'interruzione del trattamento.

Sindrome maligna da neurolettici (SMN)

Le manifestazioni cliniche della SMN sono ipertensione, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenza di instabilità autonoma (battito o pressione arteriosa irregolari, tachicardia, diaforesi e disritmia cardiaca). Segni aggiuntivi possono comprendere aumento della creatin-fosfochinasi, mioglobinuria (rhabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SMN, o presenta una inspiegabile febbre alta, senza ulteriori manifestazioni cliniche di SMN, ADASUVE deve essere interrotto.

Ipotensione

Durante sperimentazioni cliniche a breve termine (24 ore), controllate con placebo, in pazienti in stato di agitazione a cui era somministrato ADASUVE, è stata riportata lieve ipotensione. Se è richiesta la terapia vasopressoria, è preferibile usare noradrenalina o fenilefrina. Non deve essere usata adrenalina poiché la stimolazione con recettore beta-adrenergico può peggiorare l'ipotensione in caso di blocco parziale del recettore alfa-adrenergico, indotto da loxapina (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiovascolari

Non ci sono dati disponibili sull'uso di ADASUVE in pazienti con malattie cardiovascolari di base. ADASUVE va evitato in popolazioni di pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto miocardico o ischemia miocardica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), malattia cerebrovascolare o condizioni che predispongano i pazienti all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antiipertensivi).

Intervallo QT

Il prolungamento del QT, clinicamente rilevante, non sembra essere associato ad una dose singola e a dosi ripetute di ADASUVE. Deve essere esercitata cautela quando ADASUVE viene somministrato a pazienti con malattia cardiovascolare nota o con storia familiare di prolungamento del QT, ed in caso di contemporaneo uso con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT. Il rischio potenziale di

prolungamento del QTc, in seguito all'interazione con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, non è noto.

Crisi epilettiche/ convulsioni

Loxapina deve essere usato con cautela in pazienti con storia di disturbi convulsivi, poiché abbassa la soglia convulsiva. Sono state osservate crisi epilettiche in pazienti che ricevevano loxapina orale, a livelli di dose antipsicotica, e possono manifestarsi in pazienti epilettici anche con il mantenimento della terapia farmacologica anticonvulsivante di routine (vedere paragrafo 4.5).

Attività anticolinergica

A causa dell'azione anticolinergica, ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti con glaucoma o con la tendenza alla ritenzione urinaria, in particolare con la somministrazione concomitante di medicinali anti-parkinson di tipo anticolinergico.

Intossicazione o malattia fisica (delirium)

La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE non sono state valutate in pazienti con agitazione dovuta a intossicazione o a malattia fisica (delirium). ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti che sono intossicati o deliranti (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di benzodiazepine o altri ipnosedativi o depressori respiratori, può essere associata a eccessiva sedazione e depressione respiratoria o insufficienza respiratoria. Se la terapia con benzodiazepine è ritenuta necessaria in aggiunta alla loxapina, i pazienti devono essere monitorati per eccessiva sedazione e per ipotensione ortostatica.

Uno studio che comparava la somministrazione dell'associazione di lorazepam, 1mg per via intramuscolare, e loxapina inalatoria, con la somministrazione dei due farmaci da soli, non ha evidenziato effetti significativi sulla frequenza respiratoria, la pulsossimetria, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Gli effetti dell'associazione sulla sedazione sono risultati essere additivi.

Capacità di ADASUVE di influenzare altri medicinali

Non è previsto che loxapina provochi interazioni farmacocinetiche clinicamente importanti con medicinali che sono o metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP450) o glucuronidati dalle 5'-difosfoglucuronosil uridin-transferasi (UGTs).

Si raccomanda cautela se loxapina è associato ad altri medicinali noti per abbassare la soglia convulsiva, ad es., fenotiazine, butirrofenoni, clozapina, antidepressivi triciclici o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), tramadolo, meflochina (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* indicano che loxapina non è un substrato per la glicoproteina P (P-gp), ma la inibisce. Tuttavia, a concentrazioni terapeutiche, non è previsto che inibisca, in modo clinicamente significativo, il trasporto di altri medicinali, mediato da gp-P.

Dato l'effetto principale di loxapina sul SNC, ADASUVE deve essere usato con cautela in associazione con alcool o con altri medicinali ad azione centrale, quali ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, ipnotici, oppiacei ecc. Non è stato valutato l'uso di loxapina in pazienti con intossicazione da alcool o da medicinale (medicinali prescritti o d'abuso). Loxapina può provocare depressione respiratoria severa, se associato ad altri sedativi del SNC (vedere paragrafo 4.4).

Capacità di altri medicinali di influenzare ADASUVE

Loxapina è un substrato per le mono-ossigenasi contenenti flavina (FMO) e per vari isoenzimi del CYP450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto il rischio di interazioni metaboliche provocate da un effetto su una isoforma individuale è limitato. Deve essere esercitata cautela in pazienti che ricevono un contemporaneo trattamento con altri medicinali che siano inibitori o induttori di questi enzimi, in particolare se il medicinale somministrato contemporaneamente è noto per inibire o indurre vari enzimi coinvolti nel metabolismo di loxapina. Tali medicinali possono modificare l'efficacia e la sicurezza di ADASUVE in modo irregolare. Il contemporaneo uso di inibitori di CYP1A2 (ad es., fluvoxamina, ciprofloxacina, enoxacina, propranololo e refecoxib) deve essere evitato, quando possibile.

Adrenalina

La contemporanea somministrazione di loxapina e adrenalina può provocare un peggioramento dell'ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I neonati esposti ripetutamente agli antipsicotici durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati, compresi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza, che possono variare in severità e durata dopo la nascita. Sono stati riportati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, sofferenza respiratoria o disturbi della nutrizione. Pertanto, deve essere tenuto in considerazione il monitoraggio dei neonati. ADASUVE deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

La quantità di loxapina o dei suoi metaboliti escreta nel latte umano, non è nota. Tuttavia, è stato dimostrato che loxapina e i suoi metaboliti sono trasportati nel latte di femmine di cani in allattamento. Le pazienti devono essere informate di non allattare per un periodo di 48 ore dopo aver assunto loxapina e di gettare via il latte prodotto nel frattempo.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili specifici nell'uomo relativi alla fertilità. È noto che nell'uomo, il trattamento a lungo termine con antipsicotici può portare a perdita della libido e amenorrea. Nei topi femmina, sono stati osservati effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

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

ADASUVE altera in maniera considerevole la capacità di guidare e di usare macchinari.

A causa della capacità di indurre sedazione/sonnolenza, affaticamento o capogiri, i pazienti non devono utilizzare macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore, fino a quando siano ragionevolmente sicuri che loxapina non provochi loro severi disturbi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

La valutazione delle reazioni avverse ottenuta dai dati di studi clinici, si basa su due studi clinici di fase 3 e uno di fase 2A, a breve termine (24 ore), controllati con placebo, che hanno arruolato 524 pazienti adulti con agitazione associata a schizofrenia o disturbo bipolare.

Negli studi, il broncospasmo è risultato non comune. Tuttavia, negli studi sulla sicurezza clinica di Fase I in soggetti con asma o BPCO, il broncospasmo è stato riportato come comune e spesso ha richiesto il trattamento con un broncodilatatore beta-agonista ad azione rapida. Pertanto, ADASUVE è controindicato nei pazienti con asma, BPCO o altra malattia delle vie respiratorie in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento con ADASUVE, le reazioni avverse riportate più comunemente sono state disgeusia, sedazione/sonnolenza e capogiri (i capogiri erano più comuni in seguito a trattamento con placebo, rispetto al trattamento con loxapina).

Elenco tabulato degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono classificati usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA
Patologie del sistema nervoso Molto comune: sedazione/sonnolenza Comune: capogiri Non comune: distonia, discinesia, oculogiria, tremore, acatisia/irrequietezza
Patologie vascolari Non comune: ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune: irritazione della gola Non comune: broncospasmo (compresa dispnea)
Patologie gastrointestinali Molto comune: disgeusia Comune: bocca secca
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune: stanchezza

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Broncospasmo

In studi clinici a breve termine (24 ore), controllati con placebo, in pazienti con agitazione associata a schizofrenia o disturbo bipolare, senza malattia delle vie respiratorie in fase attiva, il broncospasmo e possibili sintomi di broncospasmo (che comprendono segnalazioni di respiro sibilante, dispnea o tosse), erano non comuni in pazienti trattati con ADASUVE. Tuttavia, in studi clinici controllati con placebo, in soggetti con asma persistente da lieve a moderata, o con BPCO da moderata a severa, gli effetti indesiderati di broncospasmo sono stati riportati come molto comuni. La maggior parte di questi eventi si sono verificati entro 25 minuti dalla somministrazione, erano di severità da lieve a moderata e potevano essere alleviati con un broncodilatatore per via inalatoria.

Effetti indesiderati osservati con l'uso cronico di loxapina per via orale

Con la somministrazione cronica di loxapina per via orale, le reazioni avverse riportate includono sedazione e sonnolenza; sintomi extrapiramidali (ad es., tremore, acatisia, rigidità e distonia); effetti cardiovascolari (ad es., tachicardia, ipotensione, ipertensione, ipotensione ortostatica, stordimento mentale, sincope); effetti anticolinergici (ad es., secchezza degli occhi, visione annebbiata, ritenzione urinaria).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio da ADASUVE.

Sintomi

In caso di sovradosaggio accidentale, i segni e sintomi dipenderanno dal numero di unità assunte e dalla tolleranza individuale del paziente. Come ci si aspetterebbe dalle azioni farmacologiche di loxapina, i segni clinici possono variare dalla depressione lieve del SNC e del sistema cardiovascolare, alla ipotensione profonda, depressione respiratoria e incoscienza (vedere paragrafo 4.4). Deve essere tenuta in considerazione la possibilità che si verifichino sintomi extrapiramidali e/o attacchi convulsivi. È anche stata osservata insufficienza renale, in seguito a sovradosaggio di loxapina.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio è essenzialmente sintomatico e di supporto. La ipotensione severa può rispondere alla somministrazione di noradrenalina o fenilefrina. Non deve essere usata adrenalina poiché il suo utilizzo, in pazienti con parziale blocco adrenergico, può ulteriormente abbassare la pressione arteriosa (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Reazioni extrapiramidali severe devono essere trattate con medicinali anti-parkinson anticolinergici o con difenildramina cloridrato, e deve essere iniziata la terapia anticonvulsiva, come indicato. Misure aggiuntive includono ossigeno e fluidi per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: psicolettici, antipsicotici; codice ATC: N05AH01

E' stato proposto che l'efficacia di loxapina sia mediata attraverso un antagonismo ad alta affinità per i recettori D2 della dopamina ed i recettori 5-HT2A della serotonina. Loxapina si lega ai recettori noradrenergici, istaminergici e colinergici, e la sua interazione con questi sistemi può influenzare lo spettro dei suoi effetti farmacologici.

In varie specie animali sono stati osservati cambiamenti nel livello di eccitabilità delle aree inibitorie subcorticali, associati con effetti calmanti e soppressione del comportamento aggressivo.

Efficacia clinica

Nei due studi di fase 3 sono stati arruolati pazienti che soffrivano di agitazione acuta di livello almeno moderato (14 o superiore sulla scala PANSS (Scala della Sindrome Positiva e Negativa dei Sintomi Psicotici -*Positive and Negative Syndrome Scale*-) componente PEC (Excited Component) (scarso controllo dell'impulso, tensione, ostilità, mancanza di cooperazione ed eccitazione). L'inclusione nello Studio 004-301 richiedeva una diagnosi di schizofrenia. L'inclusione nello Studio 004-302 richiedeva una diagnosi di disturbo bipolare (episodio maniacale in atto o misto). I pazienti soffrivano di una malattia psichiatrica significativa e di lunga durata (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a edizione (DSM-IV)), sulla base degli anni dalla diagnosi e a precedenti ricoveri in ospedale. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo, ADASUVE 4,5 mg e ADASUVE 9,1 mg.

L'età media dei pazienti randomizzati era 43,1 anni nello studio 004-301 e 40,8 anni nello studio 004-302: nei due studi, i giovani adulti (18-25 anni) erano scarsamente rappresentati (7,3%). Nello studio sulla schizofrenia, le donne erano scarsamente rappresentate (26,5%) e, nello studio 004-302, circa la metà dei pazienti era di sesso maschile (49,7%). Circa il 35% dei pazienti con schizofrenia assumeva contemporaneamente antipsicotici al momento dell'assunzione della dose, mentre circa il 13% dei pazienti con disturbo bipolare assumeva tali farmaci. In entrambi gli studi di fase 3, la maggioranza dei pazienti erano fumatori, con circa l'82% dei pazienti con schizofrenia e il 74% dei pazienti con disturbo bipolare fumatori al momento dello studio.

Dopo la prima dose, se l'agitazione non era adeguatamente diminuita, almeno 2 ore dopo veniva somministrata una seconda dose. Una terza dose veniva somministrata, se necessario, almeno 4 ore dopo la dose 2. Il medicinale di emergenza (lorazepam per via intramuscolare), veniva somministrato se clinicamente necessario. L'endpoint primario era il cambiamento assoluto nel punteggio PEC dal valore basale a 2 ore dopo la Dose 1, per entrambi i dosaggi di ADASUVE, comparato con il placebo. Tra gli altri endpoint vi era quello dei pazienti che rispondevano al PEC e al Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I), a 2 ore dopo la Dose 1, e il numero totale di pazienti per ogni gruppo che ricevevano 1, 2 o 3 dosi del medicinale in studio, con o senza medicinale di emergenza. I pazienti che rispondevano venivano considerati quelli con una diminuzione $\geq 40\%$, rispetto al valore basale, nel punteggio totale PEC o i pazienti con punteggio di 1 nel CGI-I (migliorato moltissimo) o 2 (migliorato molto).

Nei pazienti con schizofrenia e in quelli con disturbo bipolare, la diminuzione dell'agitazione era evidente 10 minuti dopo la Dose 1, primo tempo di valutazione, e in tutte le successive valutazioni durante il periodo di valutazione di 24 ore, sia per la dose da 4,5 mg che per quella da 9,1 mg.

L'analisi dei sottogruppi di popolazione (età, etnia e genere), non ha mostrato alcuna risposta differenziale sulla base di questa sotto-classificazione.

Vedere la tabella seguente per i risultati principali.

Risultati principali degli studi clinici di efficacia: confronto tra ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg e placebo.

	Studio	004-301			004-302		
	Pazienti	Schizofrenia			Disturbo bipolare		
	Trattamento N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Variazione PEC	Basale	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Variazione a 2 ore dopo la dose	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	DS	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC: pazienti che rispon-	30 minuti dopo il dosaggio	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%

	Studio	004-301			004-302		
	Pazienti	Schizofrenia			Disturbo bipolare		
	Trattamento N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
	2 ore dopo il dosaggio	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I: pazienti che rispondevano	% Rispondenti CGI-I	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Numero dosi necessarie	Una	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Due	29,6%	30,7%	26,4%	41,0 %	44,2%	26,0%
	Tre	8,7 %	8,8%	7,3 %	11,4%	5,8 %	3,8%
	Emergenza	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

Pazienti che rispondevano con PEC = \geq 40% di variazione, rispetto al valore basale di PE;

Pazienti che rispondevano con CGI-I = Punteggio di 1 (migliorato moltissimo) o 2 (migliorato molto)

PBO = placebo DS =Deviazione Standard

In uno studio di supporto di fase 2, a dose singola, che ha arruolato un totale di 129 pazienti con schizofrenia e disturbo schizoaffettivo, la diminuzione nella variazione PEC dopo 2 ore era -5,0 per il placebo, -6,7 per ADASUVE 4,5 mg e -8,6 (p<0,001) per ADASUVE 9,1 mg. Il medicinale di emergenza è stato somministrato, rispettivamente, nel 32,6%, 11,1% e 14,6% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADASUVE, per il trattamento della schizofrenia, nel sottogruppo della popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 12 anni di età, e, per il trattamento del disturbo bipolare, nel sottogruppo dalla nascita a meno di 10 anni di età (vedere paragrafo 4.4 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADASUVE, per il trattamento della schizofrenia, nel sottogruppo della popolazione pediatrica da 12 anni a meno di 18 anni di età, e, per il trattamento del disturbo bipolare, nel sottogruppo da 10 anni a meno di 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La somministrazione di ADASUVE comporta un rapido assorbimento di loxapina, con un tempo mediano di massima concentrazione plasmatica (T_{max}) di 2 minuti. L'esposizione a loxapina nelle prime 2 ore dopo la somministrazione (AUC_{0-2h} , una misura dell'esposizione precoce che è rilevante per l'instaurarsi dell'effetto terapeutico), era 25,6 ng*h/ml per la dose da 4,5 mg, e 66,7 ng*h/ml per la dose da 9,1 mg nei soggetti sani.

I parametri farmacocinetici di loxapina sono stati determinati in soggetti in regimi antipsicotici cronici, stabili, in seguito a somministrazioni ripetute di ADASUVE ogni 4 ore, per un totale di 3 dosi (4,5 mg o 9,1 mg). La media dei picchi delle concentrazioni plasmatiche erano simili dopo la prima e la terza dose di ADASUVE, indicando un accumulo minimo durante l'intervallo di dosaggio a 4 ore.

Distribuzione

Loxapina è rapidamente rimosso dal plasma e distribuito nei tessuti. Gli studi sugli animali, a seguito di somministrazione orale, suggeriscono una distribuzione iniziale preferenziale nei polmoni, cervello, milza, cuore e reni. Loxapina si lega per il 96,6% alle proteine plasmatiche nell'uomo.

Biotrasformazione

Loxapina è ampiamente metabolizzato nel fegato, con la multipla formazione di metaboliti. Le principali vie metaboliche comprendono l'idrossilazione, che porta alla formazione di 8-OH-loxapina e 7-OH-loxapina, la N-ossidazione, che porta alla formazione di loxapina-N-ossido e la de-metilazione, che porta alla formazione di amoxapina. Per ADASUVE, l'ordine dei metaboliti osservati nell'uomo (sulla base dell'esposizione sistemica), è stata 8-OH-loxapina >> loxapina-N-ossido > 7-OH-loxapina > amoxapina, con i livelli plasmatici di 8-OH-loxapina simili a quelli del composto originale. 8-OH-loxapina non è farmacologicamente attivo verso il recettore D2, mentre il metabolita minore, 7-OH-loxapina ha un'alta affinità per i recettori D2.

Loxapina è un substrato per vari isoenzimi del CYP450; studi *in vitro* hanno dimostrato che 7-OH-loxapina si forma, principalmente, mediante CYP 3A4 e 2D6, 8-OH-loxapina si forma, principalmente, mediante CYP1A2, amoxapina si forma principalmente mediante CYP3A4, 2C19 e 2C8, e loxapina-N-ossido è formato mediante FMO.

Il potenziale di loxapina e dei suoi metaboliti (amoxapina, 7-OH-loxapina, 8-OH-loxapina, e loxapina-N-ossido), di inibire il metabolismo dei farmaci mediato dal CYP450, è stato esaminato *in vitro* per i CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Non è stata osservata nessuna inibizione significativa. Studi *in vitro* indicano che loxapina e 8-OH-loxapina non sono induttori degli enzimi CYP1A2, 3A4 o 2B6, a concentrazioni clinicamente rilevanti. Inoltre, studi *in vitro* indicano che loxapina e 8-OH loxapina non sono inibitori della UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 e 2B15.

Eliminazione

L'escrezione di loxapina si verifica principalmente nelle prime 24 ore. I metaboliti sono secreti nell'urina in forma di coniugati e nelle feci in forma non coniugata. L'emivita di eliminazione finale ($T_{1/2}$) variava da 6 a 8 ore.

Linearità/Non linearità

In seguito a somministrazione di ADASUVE, le concentrazioni plasmatiche medie di loxapina erano lineari nell'intervallo della dose clinica. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} , e C_{max} aumentavano in maniera dose-dipendente.

Farmacocinetica in popolazioni particolari di pazienti

Fumatori

Un'analisi farmacocinetica di popolazione che confrontava l'esposizione nei fumatori verso i non fumatori, ha indicato che il fumo, che induce CYP1A2, ha un effetto minimo sull'esposizione ad ADASUVE. Non è raccomandata alcuna correzione del dosaggio sulla base della condizione di fumatore.

Nelle fumatrici, l'esposizione (AUC_{inf}) ad ADASUVE e al suo metabolita attivo 7-OH-loxapina, era inferiore rispetto alle non fumatrici (84% contro 109%, rapporto 7-OH-loxapina/loxapina), il che è probabilmente dovuto ad un aumento, nelle fumatrici, della "clearance" di loxapina.

Dati demografici

Non vi erano importanti differenze nell'esposizione o disposizione di loxapina, in seguito a somministrazione di ADASUVE, a causa dell'età, genere, etnia, peso o indice di massa corporea (BMI).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità, i dati non clinici di sicurezza non hanno rivelato un rischio particolare per l'uomo, ad eccezione di modifiche nei tessuti riproduttivi correlati all'estesa farmacologia di loxapina. Simili modifiche, ad es., ginecomastia, sono noti nell'uomo, ma solo dopo somministrazione a lungo termine di medicinali che provocano iperprolattinemia.

I ratti femmina non si accoppiavano a causa del prolungato periodo di assenza di estro, dopo trattamento con loxapina, per via orale. Gli studi di sviluppo embrio/fetale e perinatali hanno mostrato indicazioni di ritardo nello sviluppo (riduzione del peso, ritardo nell'ossificazione, idronefrosi, idrouretere e/o distensione della pelvi renale, con papille ridotte o assenti), nonché aumento del numero di morti perinatali o neonatali, nella prole di ratti trattati, dalla metà della gravidanza, con dosi orali inferiori alla dose umana massima raccomandata nell'uomo per ADASUVE, espressa in mg/m^2 (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, fino al momento dell'uso, per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore (dispositivo) bianco, è modellato in policarbonato di grado medico. Ciascun inalatore è fornito in una confezione sigillata in foglio multilaminato di alluminio. ADASUVE 4,5 mg è fornito in una scatola di cartone contenente 1 o 5 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate..

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/13/823/001 (5 inalatori monodose)
EU/1/13/823/003 (1 inalatore monodose)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 febbraio 2013
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADASUVE 9,1 mg polvere per inalazione, in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun inalatore monodose contiene 10 mg di loxapina ed eroga 9,1 mg di loxapina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose

Dispositivo bianco con un boccaglio ad una estremità e una linguetta sporgente a strappo, all'altra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ADASUVE è indicato per il controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. I pazienti devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo il controllo dei sintomi acuti di agitazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ADASUVE deve essere somministrato soltanto in un contesto medico, sotto la diretta supervisione del personale sanitario. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione nella prima ora dopo ciascuna dose, per segni e sintomi di broncospasmo.

Deve essere disponibile un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione per trattare possibili effetti indesiderati respiratori severi (broncospasmo).

Posologia

La dose iniziale raccomandata di ADASUVE è 9,1 mg. Se necessario può essere somministrata una seconda dose dopo 2 ore. Non devono essere somministrate più di due dosi.

Può essere somministrata una dose più bassa da 4,5 mg se la dose da 9,1 mg non era stata ben tollerata in precedenza dal paziente, o se il medico decide che la dose più bassa sia più appropriata.

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE in pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Danno renale e/o compromissione epatica

ADASUVE non è stato studiato in pazienti con danno renale o compromissione epatica. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE in bambini (di età inferiore a 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso inalatorio. Il prodotto è contenuto in una confezione sigillata.

Al momento dell'uso, il prodotto viene rimosso dalla confezione. Quando la linguetta a strappo è rimossa, si accende una luce verde che indica che il prodotto è pronto per l'uso (Nota: il prodotto deve essere usato entro 15 minuti dalla rimozione della linguetta). Per erogare il medicinale, il paziente inala attraverso il boccaglio con un respiro profondo e costante. Alla fine dell'inalazione, il paziente deve rimuovere il boccaglio dalla bocca e trattenere brevemente il respiro. Il medicinale è stato erogato quando la luce verde si spegne. La parte esterna del dispositivo si può scaldare durante l'uso. Questo è normale.

Per le istruzioni complete su come usare ADASUVE, vedere il foglio illustrativo al paragrafo delle informazioni per il personale sanitario.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad amoxapine.

Pazienti con segni/sintomi respiratori acuti (ad esempio respiro sibilante) o con malattia delle vie respiratorie in fase attiva (quali pazienti con asma o con broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO]) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il corretto uso dell'inalatore ADASUVE è importante per la somministrazione della dose completa di loxapina.

Il personale sanitario deve assicurarsi che il paziente usi l'inalatore correttamente.

ADASUVE può avere un'efficacia limitata quando i pazienti assumono contemporaneamente anche altri medicinali, principalmente altri antipsicotici.

Broncospasmo

Il broncospasmo è stato riferito dopo la somministrazione di ADASUVE, in particolare nei pazienti con asma o BPCO e in genere è stato riferito nei 25 minuti dalla somministrazione della dose (vedere paragrafo 4.8). Di conseguenza, ADASUVE è controindicato nei pazienti con asma o BPCO nonché nei pazienti con segni/sintomi respiratori acuti (ad es., sibilo) (vedere paragrafo 4.3). ADASUVE non è stato studiato in pazienti con altre forme di malattia polmonare. Si raccomanda di tenere sotto osservazione i pazienti durante la prima ora dopo la somministrazione di ADASUVE per segni e sintomi di broncospasmo.

Nei pazienti che potrebbero sviluppare broncospasmo, deve essere considerato il trattamento con un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione, ad es., salbutamolo (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

ADASUVE non deve essere nuovamente somministrato in pazienti che sviluppano qualsiasi segno/sintomo respiratorio (vedere paragrafo 4.3).

Ipoventilazione

Dato l'effetto principale di loxapina sul sistema nervoso centrale (SNC), ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti con respirazione compromessa, quali pazienti in stato ipovigile o pazienti con

depressione del SNC a causa di alcool o di altri medicinali ad azione centrale, ad es., ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, ipnotici, oppiacei ecc. (vedere paragrafo 4.5)

Pazienti anziani con psicosi correlata a demenza

ADASUVE non è stato studiato in pazienti anziani, compresi quelli con psicosi correlata a demenza. Studi clinici con medicinali antipsicotici, sia atipici che convenzionali, hanno dimostrato che i pazienti anziani con psicosi correlata a demenza, presentano un maggior rischio di morte, rispetto al placebo. ADASUVE non è indicato per il trattamento di pazienti con psicosi correlata a demenza.

Sintomi extrapiramidali

I sintomi extrapiramidali (compresa la distonia acuta) sono effetti noti della classe degli antipsicotici. ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti con storia nota di sintomi extrapiramidali.

Discinesia tardiva

In pazienti trattati con loxapina, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento, qualora si manifestino segni e sintomi di discinesia tardiva. Questi sintomi possono temporaneamente peggiorare o possono anche presentarsi dopo l'interruzione del trattamento.

Sindrome maligna da neurolettici (SMN)

Le manifestazioni cliniche della SMN sono ipertensione, rigidità muscolare, alterazione dello stato mentale ed evidenza di instabilità autonoma (battito o pressione arteriosa irregolare, tachicardia, diaforesi e disritmia cardiaca). Segni aggiuntivi possono comprendere aumento della creatin-fosfochinasi, mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SMN, o presenta una inspiegabile febbre alta, senza ulteriori manifestazioni cliniche di SMN, ADASUVE deve essere interrotto.

Ipotensione

Durante sperimentazioni cliniche a breve termine (24 ore), controllate con placebo, in pazienti in stato di agitazione a cui era somministrato ADASUVE, è stata riportata lieve ipotensione. Se è richiesta la terapia vasopressoria, è preferibile usare noradrenalina o fenilefrina. Non deve essere usata adrenalina poiché la stimolazione con recettore beta-adrenergico può peggiorare l'ipotensione in caso di blocco parziale del recettore alfa-adrenergico indotto da loxapina (vedere paragrafo 4.5).

Patologie cardiovascolari

Non ci sono dati disponibili sull'uso di ADASUVE in pazienti con malattie cardiovascolari di base. ADASUVE va evitato in popolazioni di pazienti con malattia cardiovascolare nota (storia di infarto miocardico o ischemia miocardica, insufficienza cardiaca o anomalie della conduzione), malattia cerebrovascolare o condizioni che predispongano i pazienti all'ipotensione (disidratazione, ipovolemia e trattamento con medicinali antiipertensivi).

Intervallo QT

Il prolungamento del QT clinicamente rilevante, non sembra essere associato ad una dose singola e a dosi ripetute di ADASUVE. Deve essere esercitata cautela quando ADASUVE viene somministrato a pazienti con malattia cardiovascolare nota o con storia familiare di prolungamento del QT, ed in caso di contemporaneo uso con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT. Il rischio potenziale di prolungamento del QTc in seguito all'interazione con medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc, non è noto.

Crisi epilettiche/ convulsioni

Loxapina deve essere usato con cautela in pazienti con storia di disturbi convulsivi, poiché abbassa la soglia convulsiva. Sono state riportate osservate epilettiche in pazienti che ricevevano loxapina orale, a livelli di dose antipsicotica, e possono manifestarsi in pazienti epilettici anche con il mantenimento della terapia farmacologica anticonvulsivante di routine (vedere paragrafo 4.5).

Attività anticolinergica

A causa dell'azione anticolinergica, ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti con glaucoma o con la tendenza alla ritenzione urinaria, in particolare con la somministrazione concomitante di medicinali anti-parkinson di tipo anticolinergico.

Intossicazione o malattia fisica (delirium)

La sicurezza e l'efficacia di ADASUVE non sono state valutate in pazienti con agitazione dovuta a intossicazione o a malattia fisica (delirium). ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti che sono intossicati o deliranti (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di benzodiazepine o altri ipnosedativi o depressori respiratori può essere associata a eccessiva sedazione e depressione respiratoria o insufficienza respiratoria. Se la terapia con benzodiazepine è ritenuta necessaria in aggiunta alla loxapina, i pazienti devono essere monitorati per eccessiva sedazione e per ipotensione ortostatica.

Uno studio che comparava la somministrazione dell'associazione di lorazepam 1mg per via intramuscolare, e loxapina inalatoria, con la somministrazione dei due farmaci da soli, non ha evidenziato effetti significativi sulla frequenza respiratoria, la pulsossimetria, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Gli effetti dell'associazione sulla sedazione sono risultati essere additivi.

Capacità di ADASUVE di influenzare altri medicinali

Non è previsto che loxapina provochi interazioni farmacocinetiche clinicamente importanti con medicinali che sono o metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450 (CYP450) o glucuronidati dalle 5'-difosfoglucuronosil uridin-transferasi (UGTs).

Si raccomanda cautela se loxapina è associato ad altri medicinali noti per abbassare la soglia convulsiva, ad es. fenotiazine, butirrofenoni, clozapina, antidepressivi triciclici o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), tramadolo, meflochina (vedere paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* indicano che loxapina non è un substrato per la glicoproteina P (P-gp) ma la inibisce. Tuttavia, a concentrazioni terapeutiche, non è previsto che inibisca, in modo clinicamente significativo il trasporto di altri medicinali mediato da P-gp.

Dato l'effetto principale di loxapina sul SNC, ADASUVE deve essere usato con cautela in associazione con alcool o con altri medicinali ad azione centrale, quali ansiolitici, la maggior parte degli antipsicotici, ipnotici, oppiacei ecc. Non è stato valutato l'uso di loxapina in pazienti con intossicazione da alcool o da medicinale (medicinali prescritti o d'abuso). Loxapina può provocare depressione respiratoria severa, se associato ad altri sedativi del SNC (vedere paragrafo 4.4).

Capacità di altri medicinali di influenzare ADASUVE

Loxapina è un substrato per le mono-ossigenasi contenenti flavina (FMO) e per vari isoenzimi del CYP450 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto il rischio di interazioni metaboliche provocate da un effetto su una isoforma individuale è limitato. Deve essere esercitata cautela in pazienti che ricevono un

contemporaneo trattamento con altri medicinali che siano inibitori o induttori di questi enzimi, in particolare se il medicinale somministrato contemporaneamente è noto per inibire o indurre vari enzimi coinvolti nel metabolismo di loxapina. Tali medicinali possono modificare l'efficacia e la sicurezza di ADASUVE in modo irregolare. Il contemporaneo uso di inibitori di CYP1A2 (ad es. fluvoxamina, ciprofloxacina, enoxacina, propranololo e refecoxib) deve essere evitato, quando possibile.

Adrenalina

La contemporanea somministrazione di loxapina e adrenalina può provocare un peggioramento dell'ipotensione (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I neonati esposti ripetutamente agli antipsicotici durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati, compresi sintomi extrapiramidali e/o di astinenza che possono variare in severità e durata dopo la nascita. Sono stati riportati casi di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, turbe respiratorie o disturbi della nutrizione. Pertanto deve essere tenuto in considerazione il monitoraggio dei neonati. ADASUVE deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

La quantità di loxapina o dei suoi metaboliti escreti nel latte umano non è nota. Tuttavia, è stato dimostrato che loxapina e i suoi metaboliti sono trasportati nel latte di femmine di cani in allattamento. Le pazienti devono essere informate di non allattare per un periodo di 48 ore dopo aver assunto loxapina e di gettare via il latte prodotto nel frattempo.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili specifici nell'uomo relativi alla fertilità. È noto che nell'uomo, il trattamento a lungo termine con antipsicotici può portare a perdita della libido e amenorrea. Nei topi femmina, sono stati osservati effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

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

ADASUVE altera in maniera considerevole la capacità di guidare e di usare macchinari. A causa della capacità di indurre sedazione/sonnolenza, affaticamento o capogiri, i pazienti non devono utilizzare macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore, fino a quando siano ragionevolmente sicuri che loxapina non provochi loro severi disturbi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

La valutazione delle reazioni avverse ottenuta dai dati di studi clinici, si basa su due studi clinici di fase 3 e uno di fase 2A a breve termine (24 ore), controllati con placebo, che hanno arruolato 524 pazienti adulti con agitazione associata a schizofrenia o disturbo bipolare.

Negli studi, il broncospasmo è risultato non comune. Tuttavia, negli studi sulla sicurezza clinica di Fase I in soggetti con asma o BPCO, il broncospasmo è stato riportato come comune e spesso ha richiesto il trattamento con un broncodilatatore beta-agonista ad azione rapida. Pertanto, ADASUVE è

controindicato nei pazienti con asma, BPCO o altra malattia delle vie respiratorie in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento con ADASUVE, le reazioni avverse riportate più comunemente sono state disgeusia, sedazione/sonnolenza e capogiri (i capogiri erano più comuni in seguito a trattamento con placebo, rispetto al trattamento con loxapina).

Elenco tabulato degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono classificati usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA
Patologie del sistema nervoso Molto comune: sedazione/sonnolenza Comune: capogiri Non comune: distonia, discinesia, oculogiria, tremore, acatisia/irrequietezza
Patologie vascolari Non comune: ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune: irritazione alla gola Non comune: broncospasmo (compresa mancanza di respiro)
Patologie gastrointestinali Molto comune: disgeusia Comune: secchezza delle fauci
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune: stanchezza

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Broncospasmo

In studi clinici a breve termine (24 ore), controllati con placebo, in pazienti con agitazione associata a schizofrenia o disturbo bipolare, senza malattia delle vie respiratorie in fase attiva, il broncospasmo e possibili sintomi di broncospasmo (che comprende segnalazioni di respiro sibilante, dispnea o tosse) erano non comune in pazienti trattati con ADASUVE. Tuttavia, in studi clinici controllati con placebo, in soggetti con asma persistente da lieve a moderata o con BPCO da moderata a severa, gli effetti indesiderati di broncospasmo sono stati riportati come molto comuni. La maggior parte di questi eventi si sono verificati entro 25 minuti dalla somministrazione, erano di severità da lieve a moderata e potevano essere alleviati con un broncodilatatore per via inalatoria.

Effetti indesiderati osservati con l'uso cronico di loxapina per via orale

Con la somministrazione cronica di loxapina per via orale, le reazioni avverse riportate includono sedazione e sonnolenza; sintomi extrapiramidali (ad es. tremore, acatisia, rigidità e distonia); effetti cardiovascolari (ad es. tachicardia, ipotensione, ipertensione, ipotensione ortostatica, stordimento mentale sincope); effetti anticolinergici (ad es., secchezza degli occhi, visione annebbiata, ritenzione urinaria).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici non sono stati riportati casi di sovradosaggio da ADASUVE.

Sintomi

In caso di sovradosaggio accidentale, i segni e sintomi dipenderanno dal numero di unità assunte e dalla tolleranza individuale del paziente. Come ci si aspetterebbe dalle azioni farmacologiche di loxapina, i segni clinici possono variare dalla depressione lieve del SNC e del sistema cardiovascolare, alla ipotensione profonda, depressione respiratoria e incoscienza (vedere paragrafo 4.4). Deve essere tenuta in considerazione la possibilità che si verifichino sintomi extrapiramidali e/o attacchi convulsivi. È anche stata osservata insufficienza renale, in seguito a sovradosaggio di loxapina.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio è essenzialmente sintomatico e di supporto. L'ipotensione severa può rispondere alla somministrazione di noradrenalina o fenilefrina. Non deve essere usata adrenalina poiché il suo utilizzo in pazienti con parziale blocco adrenergico, può ulteriormente abbassare la pressione arteriosa (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Reazioni extrapiramidali severe devono essere trattate con medicinali anti-parkinson anticolinergici o con difenildramina cloridrato, e deve essere iniziata la terapia anticonvulsiva come indicato. Misure aggiuntive includono ossigeno e fluidi per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: psicolettici, antipsicotici; codice ATC: N05AH01

E' stato proposto che l'efficacia di loxapina sia mediata attraverso un antagonismo ad alta affinità per i recettori D2 della dopamina ed i recettori 5-HT_{2A} della serotonina. Loxapina si lega ai recettori noradrenergici, istaminergici e colinergici, e la sua interazione con questi sistemi può influenzare lo spettro dei suoi effetti farmacologici.

In varie specie animali sono stati osservati cambiamenti nel livello di eccitabilità delle aree inibitorie subcorticali, associati con effetti calmanti e soppressione del comportamento aggressivo.

Efficacia clinica

Nei due studi di fase 3 sono stati arruolati pazienti che soffrivano di agitazione acuta di livello almeno moderato (14 o superiore sulla scala PANSS (Scala della Sindrome Positiva e Negativa dei Sintomi Psicotici- Positive and Negative Syndrome Scale) componente PEC (Excited Component) (scarso controllo dell'impulso, tensione, ostilità, mancanza di cooperazione ed eccitazione). L'inclusione nello Studio 004-301 richiedeva una diagnosi di schizofrenia. L'inclusione nello Studio 004-302 richiedeva una diagnosi di disturbo bipolare (episodio maniacale in atto o misto). I pazienti soffrivano di una malattia psichiatrica significativa e di lunga durata (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a edizione (DSM-IV)), sulla base degli anni dalla diagnosi e a precedenti ricoveri in ospedale. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo, ADASUVE 4,5 mg e ADASUVE 9,1 mg.

L'età media dei pazienti randomizzati era 43,1 anni nello studio 004-301 e 40,8 anni nello studio 004-302: nei due studi, i giovani adulti (18-25 anni) erano scarsamente rappresentati (7,3%). Nello studio sulla schizofrenia, le donne erano scarsamente rappresentate (26,5%), e nello studio 004-302, circa la

metà dei pazienti era di sesso maschile (49,7%). Circa il 35% dei pazienti con schizofrenia assumeva contemporaneamente antipsicotici al momento dell'assunzione della dose, mentre circa il 13% dei pazienti con disturbo bipolare assumeva tali farmaci. In entrambi gli studi di fase 3, la maggioranza dei pazienti erano fumatori, con circa l'82% dei pazienti con schizofrenia e il 74% dei pazienti con disturbo bipolare fumatori al momento dello studio.

Dopo la prima dose, se l'agitazione non era adeguatamente diminuita, almeno 2 ore dopo veniva somministrata una seconda dose. Una terza dose veniva somministrata, se necessario, almeno 4 ore dopo la dose 2. Il medicinale di emergenza (lorazepam per via intramuscolare), veniva somministrato se clinicamente necessario. L'endpoint primario era il cambiamento assoluto nel punteggio PEC dal valore basale a 2 ore dopo la Dose 1, per entrambi i dosaggi di ADASUVE, comparato con il placebo. Tra gli altri endpoint vi era quello dei pazienti che rispondevano al PEC e al Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) a 2 ore dopo la Dose 1, e il numero totale di pazienti per ogni gruppo che ricevevano 1, 2 o 3 dosi del medicinale in studio con o senza medicinale di emergenza. I pazienti che rispondevano venivano considerati quelli con una diminuzione $\geq 40\%$ rispetto al valore basale nel punteggio totale PEC o i pazienti con punteggio di 1 nel CGI-I (migliorato moltissimo) o 2 (migliorato molto).

Nei pazienti con schizofrenia e in quelli con disturbo bipolare, la diminuzione dell'agitazione era evidente 10 minuti dopo la Dose 1, primo tempo di valutazione, e in tutte le successive valutazioni durante il periodo di valutazione di 24 ore, sia per la dose da 4,5 mg che per quella da 9,1 mg.

L'analisi dei sottogruppi di popolazione (età, etnia e genere), non ha mostrato alcuna risposta differenziale sulla base di questa sotto-classificazione.

Vedere la tabella seguente per i risultati principali.

Risultati principali degli studi clinici di efficacia: confronto tra ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg e placebo.

	Studio Pazienti	004-301 Schizofrenia			004-302 Disturbo bipolare		
	Trattamento N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Variazione PEC	Basale	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Variazione a 2 ore dopo la dose	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6 [*]	-4,9	-8,1 [*]	-9,0 [*]
	DS	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC pazienti che rispondevano	30 minuti dopo il dosaggio	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	2 ore dopo il dosaggio	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I Rispondenti Pazienti che	% Rispondenti CGI-I	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Numero dosi necessari	Una	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Due	29,6%	30,7%	26,4%	41,0 %	44,2%	26,0%

Studio Pazienti	004-301 Schizofrenia			004-302 Disturbo bipolare			
	Trattamento N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Tre		8,7 %	8,8%	7,3 %	11,4%	5,8 %	3,8%
Salvataggio		15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

Pazienti che rispondevano con PEC = \geq 40% di variazione rispetto al valore basale di PEC;

Pazienti che rispondevano con CGI-I = Punteggio di 1 (migliorato moltissimo) o 2 (migliorato molto)

PBO = placebo DS =Deviazione Standard

In uno studio di supporto di fase 2 a dose singola, che ha arruolato un totale di 129 pazienti con schizofrenia e disturbo schizoaffettivo, la diminuzione nella variazione PEC dopo 2 ore era -5,0 per il placebo, -6,7 per ADASUVE 4,5 mg e -8,6 (p<0,001) per ADASUVE 9,1 mg. Il medicinale di emergenza è stato somministrato, rispettivamente, nel 32,6%, 11,1% e 14,6% dei pazienti.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADASUVE, per il trattamento della schizofrenia, nel sottogruppo della popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 12 anni di età, e, per il trattamento del disturbo bipolare nel sottogruppo dalla nascita a meno di 10 anni di età (vedere paragrafo 4.4 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADASUVE, per il trattamento della schizofrenia, nel sottogruppo della popolazione pediatrica da 12 anni a meno di 18 anni di età, e, per il trattamento del disturbo bipolare nel sottogruppo da 10 anni a meno di 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La somministrazione di ADASUVE comporta in un rapido assorbimento di loxapina, con un tempo mediano di massima concentrazione plasmatica (T_{max}) di 2 minuti. L'esposizione a loxapina nelle prime 2 ore dopo la somministrazione (AUC_{0-2h} , una misura dell'esposizione precoce che è rilevante per l'instaurarsi dell'effetto terapeutico), era 25,6 ng*h/ml per la dose da 4,5 mg, e 66,7 ng*h/ml per la dose da 9,1 mg nei soggetti sani.

I parametri farmacocinetici di loxapina sono stati determinati in soggetti in regimi antipsicotici cronici, stabili, in seguito a somministrazioni ripetute di ADASUVE ogni 4 ore, per un totale di 3 dosi (4,5 mg o 9,1 mg). La media dei picchi delle concentrazioni plasmatiche erano simili dopo la prima e la terza dose di ADASUVE, indicando un'accumulo minimo durante l'intervallo di dosaggio a 4 ore.

Distribuzione

Loxapina è rapidamente rimosso dal plasma e distribuito nei tessuti. Gli studi sugli animali, a seguito di somministrazione orale, suggeriscono una distribuzione iniziale preferenziale nei polmoni, cervello, milza, cuore e reni. Loxapina si lega per il 96,6% alle proteine plasmatiche nell'uomo.

Biotrasformazione

Loxapina è ampiamente metabolizzato nel fegato, con la multipla formazione di metaboliti. Le principali vie metaboliche comprendono l'idrossilazione, che porta alla formazione di 8-OH-loxapina

e 7-OH-loxapina, la N-ossidazione che porta alla formazione di loxapina-N-ossido e la demetilazione, che porta alla formazione di amoxapina. Per ADASUVE, l'ordine dei metaboliti osservati nell'uomo (sulla base dell'esposizione sistemica), è stata 8-OH-loxapina >> loxapina-N-ossido > 7-OH-loxapina > amoxapina, con i livelli plasmatici di 8-OH-loxapina simili a quelli del composto originale. 8-OH-loxapina non è farmacologicamente attivo verso il recettore D2, mentre il metabolita minore, 7-OH-loxapina ha un'alta affinità per i recettori D2.

Loxapina è un substrato per vari isoenzimi del CYP450; studi *in vitro* hanno dimostrato che 7-OH-loxapina si forma principalmente, mediante CYP 3A4 e 2D6, 8-OH-loxapina si forma principalmente, mediante CYP1A2, amoxapina si forma principalmente mediante CYP3A4, 2C19 e 2C8, e loxapina-N-ossido è formato mediante FMO.

Il potenziale di loxapina e dei suoi metaboliti (amoxapina, 7-OH-loxapina, 8-OH-loxapina, e loxapina-N-ossido), di inibire il metabolismo dei farmaci mediato dal CYP450, è stato esaminato *in vitro* per i CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Non è stata osservata nessuna inibizione significativa. Studi *in vitro* indicano che loxapina e 8-OH-loxapina non sono induttori degli enzimi CYP1A2, 3A4 o 2B6, a concentrazioni clinicamente rilevanti. Inoltre, studi *in vitro* indicano che loxapina e 8-OH loxapina non sono inibitori della UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 e 2B15.

Eliminazione

L'escrezione di loxapina si verifica principalmente nelle prime 24 ore. I metaboliti sono secreti nell'urina in forma di coniugati e nelle feci in forma non coniugata. L'emivita di eliminazione finale ($T_{1/2}$) variava da 6 a 8 ore.

Linearità/Non linearità

In seguito a somministrazione di ADASUVE, le concentrazioni plasmatiche medie di loxapina erano lineari nell'intervallo della dose clinica. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} , e C_{max} aumentavano in maniera dose-dipendente.

Farmacocinetica in popolazioni particolari di pazienti

Fumatori

Un'analisi farmacocinetica di popolazione che confrontava l'esposizione nei fumatori verso non fumatori, ha indicato che il fumo, che induce CYP1A2, ha un effetto minimo sull'esposizione ad ADASUVE. Non è raccomandata alcuna correzione del dosaggio sulla base della condizione di fumatore.

Nelle fumatrici l'esposizione (AUC_{inf}) ad ADASUVE e al suo metabolita attivo 7-OH-loxapina era inferiore rispetto alle non fumatrici (84% contro 109%, rapporto 7-OH-loxapina/loxapina), il che è probabilmente dovuto ad un aumento, nelle fumatrici della "clearance" di loxapina.

Dati demografici

Non vi erano importanti differenze nell'esposizione o disposizione di loxapina, in seguito a somministrazione di ADASUVE a causa dell'età, genere, etnia, peso o indice di massa corporea (BMI).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità, i dati non clinici di sicurezza non hanno rivelato un rischio particolare per l'uomo ad eccezione di modifiche nei tessuti riproduttivi correlati all'estesa farmacologia di loxapina. Simili modifiche, ad es.,

ginecomastia, sono noti nell'uomo, ma solo dopo somministrazione a lungo termine di medicinali che provocano iperprolattinemia.

I ratti femmina non si accoppiavano a causa del prolungato periodo di assenza di estro, dopo trattamento, con loxapina, per via orale. Gli studi di sviluppo embrio/fetale e perinatali hanno mostrato indicazioni di ritardo nello sviluppo (riduzione del peso, ritardo nell'ossificazione, idronefrosi, idrouretere e/o distensione della pelvi renale, con papille ridotte o assenti), nonché aumento del numero di morti perinatali o neonatali nella prole di ratti trattati, dalla metà della gravidanza, con dosi orali inferiori alla dose umana massima raccomandata nell'uomo per ADASUVE, espressa in mg/m² (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, fino al momento dell'uso, per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore (dispositivo) bianco, è modellato in policarbonato di grado medico. Ciascun inalatore è fornito in una confezione sigillata in foglio multilaminato di alluminio. ADASUVE 9,1 mg è fornito in una scatola di cartone contenente 1 o 5 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/13/823/002 (5 inalatori monodose)

EU/1/13/823/004 (1 inalatore monodose)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 febbraio 2013

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

Joan Buscalla, 1-9, 08173 Sant Cugat del Vallès, Barcellona, Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO E DEFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare un programma educativo con l'Autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in seguito a discussione e accordo con le Autorità nazionali competenti in ciascuno Stato membro in cui ADASUVE venga immesso in commercio, al lancio e dopo il lancio, sia fornito a tutto il personale sanitario che si prevede userà ADASUVE, il pacchetto informativo contenente i seguenti punti:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura
- Materiale educativo per il personale sanitario

Elementi chiave da includere nel materiale educativo:

- Informazioni su ADASUVE, compresa l'indicazione approvata secondo il RCP:

“ADASUVE è indicato per il controllo rapido dello stato di agitazione, da lieve a moderato, in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. I pazienti devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo il controllo dei sintomi acuti di agitazione”.

- Descrizione dettagliata delle procedure di somministrazione di ADASUVE:

ADASUVE deve essere somministrato in un contesto medico, sotto la diretta supervisione del personale sanitario.

La dose iniziale raccomandata di ADASUVE è 9,1 mg. Se necessario, può essere somministrata una seconda dose dopo 2 ore. Non devono essere somministrate più di due dosi.

- Preparazione del paziente per la procedura e il successivo monitoraggio:

Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione durante la prima ora dopo ciascuna dose, per segni e sintomi di broncospasmo.

- Gestione dei segni e sintomi iniziali di broncospasmo:

Deve essere utilizzato un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione per il trattamento di possibili effetti indesiderati respiratori severi.

- Prima della somministrazione di ADASUVE:

Non usare ADASUVE nei pazienti con malattia delle vie respiratorie in fase attiva, come i pazienti con asma o BPCO.

Non usare ADASUVE nei pazienti con segni o sintomi respiratori acuti.

Deve essere esercitata cautela quando ADASUVE viene somministrato a pazienti con malattia cardiovascolare nota o con storia familiare di prolungamento del QT, ed in caso di contemporaneo uso con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADASUVE 4,5 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
loxapina

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

Ciascun inalatore eroga 4,5 mg di loxapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose

1 inalatore monodose

5 inalatori monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso inalatorio

Esclusivamente monouso

Questo medicinale è contenuto in una confezione sigillata e deve rimanere nella stessa confezione fino al momento dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità

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

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

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

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

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

EU/1/13/823/001 (5 inalatori monodose)
EU/1/13/823/003 (1 inalatore monodose)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO CONFEZIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADASUVE 4,5 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
loxapina

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

Ciascun inalatore eroga 4,5 mg di loxapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione

Un inalatore monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le istruzioni per l'uso sono all'interno

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò inalatorio

Istruzioni per l'uso

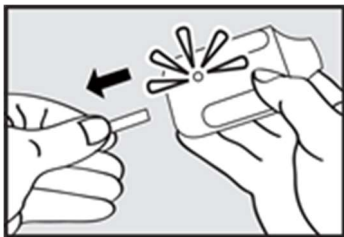
Legga i seguenti 5 punti prima si somministrare ADASUVE ad un paziente:

1. **Apra la confezione. Non apra la confezione fino al momento dell'uso.**

Strappi la confezione in alluminio e rimuova l'inalatore dalla confezione.



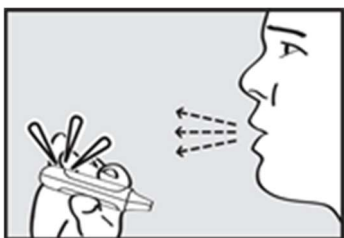
2. Tiri la linguetta. Tiri, in modo deciso, la linguetta di plastica dal retro dell'inalatore. La luce verde che indica che l'inalatore è pronto per l'uso, si accende.



Utilizzare entro 15 minuti dalla rimozione della linguetta (o prima che la luce verde si spenga), per evitare la disattivazione automatica dell'inalatore.

Istruisca il paziente a:

3. Espirare. Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare completamente per svuotare i polmoni.

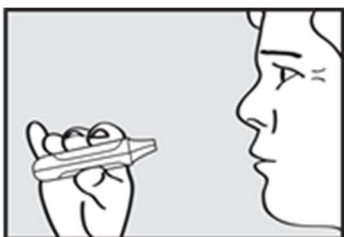


4. Inalare: Inalare attraverso il boccaglio con un respiro costante e profondo.

IMPORTANTE: Controlli che la luce verde si spenga dopo che il paziente ha inalato.



5. Trattenere il respiro. Rimuovere il boccaglio e trattenere brevemente il respiro.



Nota: Se la luce verde resta accesa dopo che il paziente ha inalato, istruisca il paziente a ripetere i punti dal 3 al 5.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non utilizzare in pazienti con asma, BPCO o sintomi respiratori acuti.

Deve essere disponibile un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione per il trattamento di possibile broncospasmo.

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per segni e sintomi di broncospasmo nella prima ora successiva a ciascuna dose.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso, per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

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

EU/1/13/823/001 (5 inalatori monodose)
EU/1/13/823/003 (1 inalatore monodose)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

DISPOSITIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ADASUVE 4,5 mg polvere per inalazione
loxapina

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

4,5 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADASUVE 9,1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
loxapina

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

Ciascun inalatore eroga 9,1 mg di loxapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose

1 inalatore monodose

5 inalatori monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso inalatorio

Esclusivamente monouso

Questo medicinale è contenuto in una confezione sigillata e deve rimanere nella stessa confezione fino al momento dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità

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

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

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

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

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

EU/1/13/823/002 (5 inalatori monodose)
EU/1/13/823/004 (1 inalatore monodose)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO CONFEZIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADASUVE 9,1 mg polvere per in contenitore monodose
loxapina

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

Ciascun inalatore eroga 9,1 mg di loxapina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione

Un inalatore monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Le istruzioni per l'uso sono all'interno

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò inalatorio

Istruzioni per l'uso

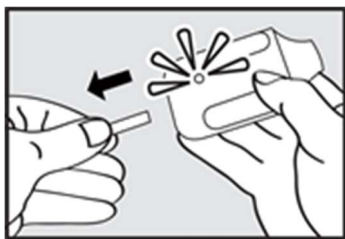
Legga i seguenti 5 punti prima si somministrare ADASUVE ad un paziente:

1. **Apra la confezione. Non apra la confezione fino al momento dell'uso.**

Strappi la confezione in alluminio e rimuova l'inalatore dalla confezione.



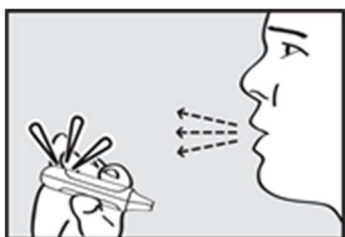
2. Tiri la linguetta. Tiri, in modo deciso, la linguetta di plastica dal retro dell'inalatore. La luce verde che indica che l'inalatore è pronto per l'uso si accende.



Utilizzare entro 15 minuti dalla rimozione della linguetta (o prima che la luce verde si spenga) per evitare la disattivazione automatica dell'inalatore.

Istruisca il paziente a:

3. Espirare. Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare completamente per svuotare i polmoni.

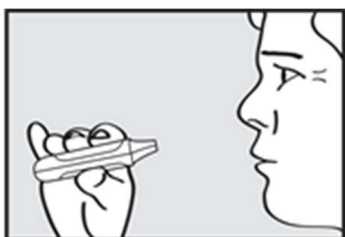


4. Inalare: Inalare attraverso il boccaglio con un respiro costante e profondo.

IMPORTANTE: Controlli che la luce verde si spenga dopo che il paziente ha inalato.



5. Trattenere il respiro. Rimuovere il boccaglio e trattenere brevemente il respiro.



Nota: Se la luce verde resta accesa dopo che il paziente ha inalato, istruisca il paziente a ripetere i punti dal 3 al 5.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non utilizzare in pazienti con asma, BPCO o sintomi respiratori acuti.

Deve essere disponibile un broncodilatatore beta-agonista a breve durata d'azione per il trattamento di possibile broncospasmo.

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per segni e sintomi di broncospasmo nella prima ora successiva a ciascuna dose.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

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

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

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

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

EU/1/13/823/002 (5 inalatori monodose)
EU/1/13/823/004 (1 inalatore monodose)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

DISPOSITIVO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ADASUVE 9,1 mg polvere per inalazione
loxapina

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

9,1 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ADASUVE 4,5 mg polvere per inalazione in contenitore monodose

loxapina

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

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

1. Che cos'è ADASUVE e a che cosa serve

ADASUVE contiene il principio attivo loxapina che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antipsicotici. ADASUVE agisce bloccando alcune sostanze chimiche nel cervello (neurotrasmettitori) quali la dopamina e la serotonina, provocando in questo modo effetti calmanti e riducendo il comportamento aggressivo.

ADASUVE è usato per trattare i sintomi acuti dell'agitazione, da lieve a moderata, che si può manifestare in pazienti adulti che soffrono di schizofrenia o di disturbo bipolare. Queste sono malattie caratterizzate da sintomi quali:

- (Schizofrenia) Udire, vedere o sentire cose che non ci sono, sospettosità, errate convinzioni, linguaggio e comportamento incoerenti e monotonia emotiva. Le persone affette da questa condizione possono anche sentirsi depresse, in colpa, ansiose o tese.
- (Disturbo bipolare): Sentirsi su, eccessive quantità di energia, bisogno di dormire meno del solito, parlare molto velocemente con idee che corrono, e a volte essere fortemente irritabile.

2. Cosa deve sapere prima di usare ADASUVE

Non usi ADASUVE

- se è allergico a loxapina o amoxapina;
- se manifesta sintomi quali respiro sibilante o respiro corto;
- se ha problemi polmonari quali asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (che il medico può chiamare BPCO).

Avvertenze e precauzioni

Il medico o l'infermiere parleranno con lei prima che usi ADASUVE e determineranno se questo medicinale è adatto a lei.

- ADASUVE può provocare il restringimento delle vie aeree (broncospasmo) e respiro sibilante, tosse, sensazione di costrizione al torace o respiro corto. In genere, ciò può verificarsi entro 25 minuti dall'uso.

- La sindrome maligna da neurolettici (SMN), è un insieme di sintomi che si possono manifestare se prende medicinali antipsicotici, compreso ADASUVE. Questi sintomi possono essere febbre alta, rigidità muscolare, battito cardiaco o polso irregolare o veloce. La SMN può provocare morte. Non usi ADASUVE di nuovo se si manifesta la SMN.
- Medicinali antipsicotici come ADASUVE, possono provocare movimenti che lei può non essere in grado di controllare comprendenti, fare le smorfie, tirare fuori la lingua, fare schiacciare o arricciare le labbra, battere rapidamente le palpebre o muovere gambe, braccia o dita velocemente. Se questo si verificasse, potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con ADASUVE.
- ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti che sono intossicati o deliranti.

Prima del trattamento con ADASUVE, informi il medico o infermiere se lei:

- ha oppure ha avuto problemi respiratori, quali asma o altre malattie croniche polmonari, quali bronchite o enfisema
- ha oppure ha avuto problemi al cuore o ictus
- ha oppure ha avuto la pressione sanguigna bassa o alta
- ha oppure ha avuto crisi convulsive
- ha oppure ha avuto il glaucoma (aumento della pressione nell'occhio)
- ha oppure ha avuto ritenzione urinaria (svuotamento incompleto della vescica)
- ha già usato ADASUVE ed ha sviluppato sintomi quali respiro sibilante o respiro corto
- ha avuto dei movimenti muscolari o oculari che non può controllare, mancanza di coordinazione, contrazione muscolare prolungata o sensazione di irrequietezza o incapacità di stare fermo
- è un anziano con demenza (perdita di memoria e di altre capacità mentali).

Bambini e adolescenti

ADASUVE non deve essere usato in bambini e adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e ADASUVE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale compreso:

- adrenalina
- medicinali per trattare i problemi respiratori
- medicinali che possono metterla a rischio di crisi convulsive (ad esempio, clozapina, antidepressivi triciclici o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), tramadolo, meflochina)
- medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson
- lorazepam o altri medicinali ad azione centrale (per il trattamento di ansia, depressione, dolore o per aiutarla a dormire), o qualsiasi altro medicinale che provoca sonnolenza
- droghe ad uso ricreativo (illelegali)
- medicinali quali fluvoxamina, propranololo ed enoxacina e altri medicinali che inibiscono un enzima del fegato chiamato "CYP450 1A2"
- medicinali per trattare schizofrenia, depressione o dolore, poiché lei potrebbe essere a maggior rischio di crisi convulsive

L'utilizzo di ADASUVE e adrenalina insieme può provocare un abbassamento della pressione sanguigna.

ADASUVE con alcool

Poiché ADASUVE influisce sul sistema nervoso, deve essere evitato l'alcool quando si usa ADASUVE.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Non deve allattare per

un periodo di 48 ore dopo aver ricevuto ADASUVE e deve gettare via il latte prodotto nel frattempo.

Nei neonati di madri che hanno usato ripetutamente medicinali antipsicotici negli ultimi tre mesi di gravidanza, si possono manifestare i seguenti sintomi: brividi scuotenti, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori e difficoltà ad alimentarsi. Se il bambino sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi, deve contattare il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o non utilizzi strumenti o macchinari dopo aver usato ADASUVE, fino a quando non capisce che effetto ha ADASUVE su di lei, poiché sono stati riportati sintomi quali capogiro, sedazione e sonnolenza, come potenziali effetti indesiderati di ADASUVE.

3. Come usare ADASUVE

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o dell'infermiere. Se ha dubbi, consulti il medico o l'infermiere.

La dose iniziale raccomandata è pari a 9,1 mg. Il medico, dopo aver attentamente considerato la sua condizione, potrà prescrivere una seconda dose, dopo 2 ore, e la dose potrà essere ridotta a 4,5 mg, se il medico crede che questa sia una dose più appropriata per trattare la sua condizione.

Lei userà ADASUVE sotto la supervisione di un medico o di un infermiere.

ADASUVE è per uso inalatorio. Dopo che il medico o l'infermiere ha preparato ADASUVE per lei, le sarà chiesto di prendere il dispositivo in mano, espirare (eliminare l'aria dai polmoni) e poi mettere il bocchaglio in bocca, inalare il medicinale attraverso il dispositivo e poi trattenere brevemente il respiro.

Se usa più ADASUVE di quanto deve

Se è preoccupato che le sia stato dato più ADASUVE di quello che crede necessario, informi il medico o l'infermiere della sua preoccupazione. I pazienti ai quali è stato dato più ADASUVE del dovuto, possono manifestare i seguenti sintomi: forte fatica o sonnolenza, difficoltà a respirare, bassa pressione sanguigna, irritazione alla gola o sapore cattivo in bocca, movimenti dei muscoli o degli occhi incontrollabili.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, informi il medico immediatamente e interrompa l'assunzione del medicinale:

- qualsiasi sintomo respiratorio come respiro sibilante, tosse, mancanza di respiro, o senso di costrizione al torace, poiché potrebbe significare che il medicinale sta irritando le sue vie respiratorie (evento non comune se non soffre di asma o BPCO);
- confusione mentale o svenimento, poiché questi potrebbero significare che il medicinale sta abbassando la sua pressione sanguigna (evento non comune);

- peggioramento dell'agitazione o dello stato confusionale, soprattutto insieme a febbre o rigidità muscolare (evento raro).
Questi effetti possono essere associati a una grave malattia chiamata sindrome maligna da neurolettici (SMN).

Informi anche il medico se accusa uno dei seguenti effetti indesiderati che possono manifestarsi con altre forme farmaceutiche contenenti loxapina:

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10): gusto sgradevole in bocca o sonnolenza.

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10): capogiro, irritazione della gola, bocca secca o stanchezza.

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100): movimenti muscolari o oculari che lei non può controllare, mancanza di coordinazione, contrazione muscolare prolungata o sensazione di irrequietezza o incapacità di stare fermo.

Ulteriori effetti indesiderati che sono stati correlati all'uso a lungo termine di loxapina per via orale e che possono essere rilevanti per ADASUVE, comprendono malore quando si alza, aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sanguigna, visione annebbiata, occhi secchi e diminuzione della minzione (ritenzione urinaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ADASUVE

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

Non usi ADASUVE dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dell'inalatore. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non usi ADASUVE se nota che la confezione è aperta o lacerata o qualsiasi segno di danno fisico al medicinale.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ADASUVE

Il principio attivo è loxapina. Ciascun inalatore monodose contiene 5 mg di loxapina ed eroga 4,5 mg di loxapina.

Descrizione dell'aspetto di ADASUVE e contenuto della confezione

ADASUVE 4,5 mg polvere per inalazione in contenitore monodose, consiste in un inalatore di plastica bianca usa e getta, monodose, che contiene loxapina. Ciascun inalatore è confezionato in un foglio di alluminio sigillato. ADASUVE 4,5 mg è fornito in una scatola di cartone da 1 o 5 inalatori monodose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

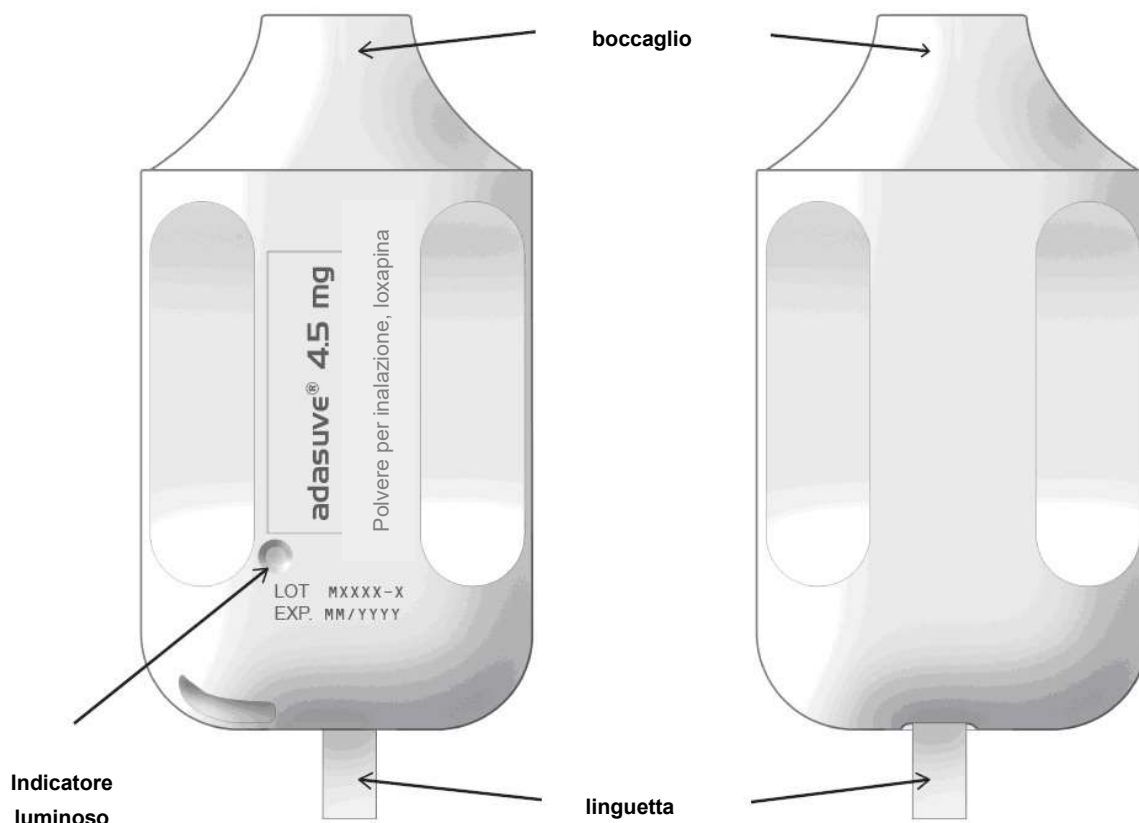
Altre fonti d'informazione

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al personale sanitario:

Legga tutte le istruzioni prima dell'uso. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Familiarizzare con ADASUVE: le seguenti figure mostrano importanti caratteristiche di ADASUVE.

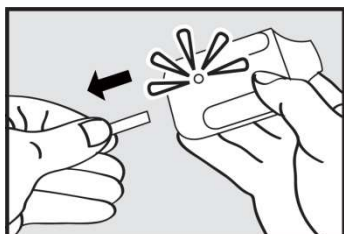


- ADASUVE è fornito in un contenitore sigillato.
 - Quando ADASUVE è rimosso dal contenitore, l'indicatore luminoso è spento.
 - L'indicatore luminoso si accende (verde) quando la linguetta viene tirata. L'inalatore è quindi pronto per l'uso.
 - L'indicatore luminoso si spegne di nuovo, automaticamente, quando il medicinale viene inalato.
- Legga i seguenti 5 punti prima di somministrare ADASUVE a un paziente.



1. Apri la confezione

Non apra la confezione fino al momento dell'uso. Strappi la confezione in alluminio e rimuova l'inalatore dalla confezione.



2. Tiri la linguetta

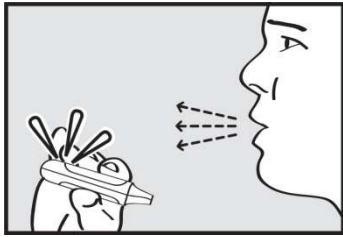
Tiri, in modo deciso, la linguetta di plastica dal retro dell'inalatore. La luce verde che indica che l'inalatore è pronto per l'uso si accende.

Utilizzare entro 15 minuti dalla rimozione della linguetta (o prima che la luce verde si spenga) per evitare la disattivazione automatica dell'inalatore.

Indicatore
luminoso

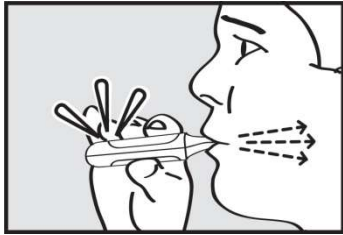
linguetta

Istruisca il paziente a:



3. Espirare

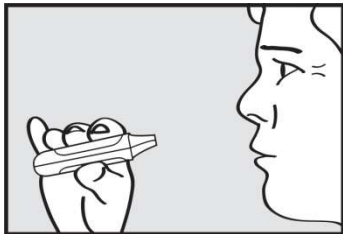
Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare completamente per svuotare i polmoni.



4. Inalare

Inalare attraverso il boccaglio con un respiro costante e profondo.

IMPORTANTE: Controlli che la luce verde si spenga dopo che il paziente ha inalato.



5. Trattenere il respiro

Rimuovere il boccaglio e trattenere brevemente il respiro.

NOTA: Se la luce verde resta accesa dopo che il paziente ha inalato, istruisca il paziente a ripetere i punti dal 3 al 5.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
ADASUVE 9,1 mg polvere per inalazione, in contenitore monodose
loxapina

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

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

1. Che cos'è ADASUVE e a che cosa serve

ADASUVE contiene il principio attivo loxapina che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antipsicotici. ADASUVE agisce bloccando alcune sostanze chimiche nel cervello (neurotrasmettitori) quali la dopamina e la serotonina, provocando in questo modo effetti calmanti e riducendo il comportamento aggressivo.

ADASUVE è usato per trattare i sintomi acuti dell'agitazione da lieve a moderata che si può manifestare in pazienti adulti che soffrono di schizofrenia o di disturbo bipolare. Queste sono malattie caratterizzate da sintomi quali:

- (Schizofrenia) Udire, vedere o sentire cose che non ci sono, sospettosità, errate convinzioni linguaggio e comportamento incoerenti e monotonia emotiva. Le persone affette da questa condizione possono anche sentirsi depresse, in colpa ansiose o tese.
- (Disturbo bipolare) Sentirsi su, eccessive quantità di energia, bisogno di dormire meno del solito, parlare molto velocemente con idee che corrono, e a volte essere fortemente irritabile.

2. Cosa deve sapere prima di usare ADASUVE

Non usi ADASUVE

- se è allergico a loxapina o amoxapina;
- se manifesta sintomi quali respiro sibilante o respiro corto;
- se ha problemi polmonari quali asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (che il medico può chiamare BPCO).

Avvertenze e precauzioni

Il medico o l'infermiere parleranno con lei prima che usi ADASUVE e determineranno se questo medicinale è adatto a lei.

- ADASUVE può provocare il restringimento delle vie aeree (bronicospasmo) e respiro sibilante, tosse, sensazione di costrizione al torace o respiro corto. In genere, ciò può verificarsi entro 25 minuti dall'uso.
- La sindrome maligna da neurolettici (SMN), è un insieme di sintomi che si possono manifestare se prende medicinali antipsicotici, compreso ADASUVE. Questi sintomi possono essere

febbre alta, rigidità muscolare, battito cardiaco o polso irregolare o veloce. La SMN può provocare morte. Non usi ADASUVE di nuovo se si manifesta la SMN.

- Medicinali antipsicotici come ADASUVE, possono provocare movimenti che lei può non essere in grado di controllare comprendenti fare le smorfie, tirare fuori la lingua, fare schioccare o arricciare le labbra, battere rapidamente le palpebre o muovere gambe, braccia o dita velocemente. Se questo si verificasse, potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con ADASUVE.
- ADASUVE deve essere usato con cautela in pazienti che sono intossicati o deliranti.

Prima del trattamento con ADASUVE, informi il medico o infermiere se lei:

- ha oppure ha avuto problemi respiratori, quali asma o altre malattie croniche polmonari quali bronchite o enfisema
- ha oppure ha avuto problemi al cuore o ictus
- ha oppure ha avuto la pressione sanguigna bassa o alta
- ha oppure ha avuto crisi convulsive
- ha oppure ha avuto il glaucoma (aumento della pressione nell'occhio)
- ha oppure ha avuto ritenzione urinaria (svuotamento incompleto della vescica)
- ha già usato ADASUVE ed ha sviluppato sintomi quali respiro sibilante o respiro corto
- ha avuto dei movimenti muscolari o oculari che non può controllare, mancanza di coordinazione, contrazione muscolare prolungata o sensazione di irrequietezza o incapacità di stare fermo
- è un anziano con demenza (perdita di memoria e di altre capacità mentali).

Bambini e adolescenti

ADASUVE non deve essere usato in bambini e adolescenti con meno di 18 anni.

Altri medicinali e ADASUVE

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale compreso:

- adrenalina
- medicinali per trattare i problemi respiratori
- medicinali che possono metterla a rischio di crisi convulsive (ad esempio clozapina, antidepressivi triciclici o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), tramadolo, meflochina)
- medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson
- lorazepam o altri medicinali ad azione centrale (per il trattamento di ansia, depressione, dolore o per aiutarla a dormire), o qualsiasi altro medicinale che provoca sonnolenza
- droghe ad uso ricreativo (illegali)
- medicinali quali fluvoxamina, propranololo ed enoxacina e altri medicinali che inibiscono un enzima del fegato chiamato "CYP450 1A2"
- medicinali per trattare schizofrenia, depressione o dolore, poiché lei potrebbe essere a maggior rischio di crisi convulsive

L'utilizzo di ADASUVE e adrenalina insieme può provocare un abbassamento della pressione sanguigna.

ADASUVE con alcool

Poiché ADASUVE influisce sul sistema nervoso, deve essere evitato l'alcool quando si usa ADASUVE.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Non deve allattare per un periodo di 48 ore dopo aver ricevuto ADASUVE e deve gettare via il latte prodotto nel frattempo.

Nei neonati di madri che hanno usato ripetutamente medicinali antipsicotici negli ultimi tre mesi di gravidanza, si possono manifestare i seguenti sintomi: brividi scuotenti, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori e difficoltà ad alimentarsi. Se il bambino sviluppa uno qualsiasi di questi sintomi, deve contattare il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o non utilizzi strumenti o macchinari dopo aver usato ADASUVE, fino a quando non capisce che effetto ha ADASUVE su di lei, poiché sono stati riportati sintomi quali capogiro, sedazione e sonnolenza come potenziali effetti indesiderati di ADASUVE.

3. Come usare ADASUVE

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o dell'infermiere. Se ha dubbi, consulti il medico o l'infermiere.

La dose iniziale raccomandata è pari a 9,1 mg. Il medico, dopo aver attentamente considerato la sua condizione, potrà prescrivere una seconda dose, dopo 2 ore, e la dose potrà essere ridotta a 4,5 mg, se il medico crede che questa sia una dose più appropriata per trattare la sua condizione.

Lei userà ADASUVE sotto la supervisione di un medico o di un infermiere.

ADASUVE è per uso inalatorio. Dopo che il medico o l'infermiere ha preparato ADASUVE per lei, le sarà chiesto di prendere il dispositivo in mano, espirare (eliminare l'aria dai polmoni) e poi mettere il boccaglio in bocca, inalare il medicinale attraverso il dispositivo e poi trattenere brevemente il respiro.

Se usa più ADASUVE di quanto deve

Se è preoccupato che le sia stato dato più ADASUVE di quello che crede necessario, informi il medico o l'infermiere della sua preoccupazione. I pazienti ai quali è stato dato più ADASUVE del dovuto, possono manifestare i seguenti sintomi: forte fatica o sonnolenza, difficoltà a respirare, bassa pressione sanguigna, irritazione alla gola o sapore cattivo in bocca, movimenti dei muscoli o degli occhi incontrollabili.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati informi il medico immediatamente e interrompa l'assunzione del medicinale:

- qualsiasi sintomo respiratorio come respiro sibilante, tosse, mancanza di respiro, o senso di costrizione al torace, poiché potrebbe significare che il medicinale sta irritando le sue vie respiratorie (evento non comune se non soffre di asma o BPCO);
- confusione mentale o svenimento, poiché questi potrebbero significare che il medicinale sta abbassando la sua pressione sanguigna (evento non comune);
- peggioramento dell'agitazione o dello stato confusionale, soprattutto insieme a febbre o rigidità muscolare (evento raro).

Questi effetti possono essere associati a una grave malattia chiamata sindrome maligna da neurolettici (SMN).

Informi anche il medico se accusa uno dei seguenti effetti indesiderati che possono manifestarsi con altre forme farmaceutiche contenenti loxapina:

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10): gusto sgradevole in bocca o sonnolenza.

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10): capogiro, irritazione della gola, bocca secca o stanchezza.

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100): movimenti muscolari o oculari che lei non può controllare, mancanza di coordinazione, contrazione muscolare sostenuta o sensazione di irrequietezza o incapacità di stare fermo.

Ulteriori effetti indesiderati che sono stati correlati all'uso a lungo termine di loxapina per via orale e che possono essere rilevanti per ADASUVE, comprendono malore quando si alza, aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sanguigna, visione annebiata, occhi secchi e diminuzione della minzione (ritenzione urinaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ADASUVE

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

Non usi ADASUVE dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dell'inalatore. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non usi ADASUVE se nota che la confezione è aperta o lacerata o qualsiasi segno di danno fisico al medicinale.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ADASUVE

Il principio attivo è loxapina. Ciascun inalatore monodose contiene 10 mg di loxapina ed eroga 9,1 mg di loxapina.

Descrizione dell'aspetto di ADASUVE e contenuto della confezione

ADASUVE 9,1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose consiste in un inalatore di

plastica bianca usa e getta monodose che contiene loxapina. Ciascun inalatore è confezionato in un foglio di alluminio sigillato. ADASUVE 9,1 mg è fornito in una scatola di cartone da 1 o 5 inalatori monodose

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

România

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

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Sverige

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

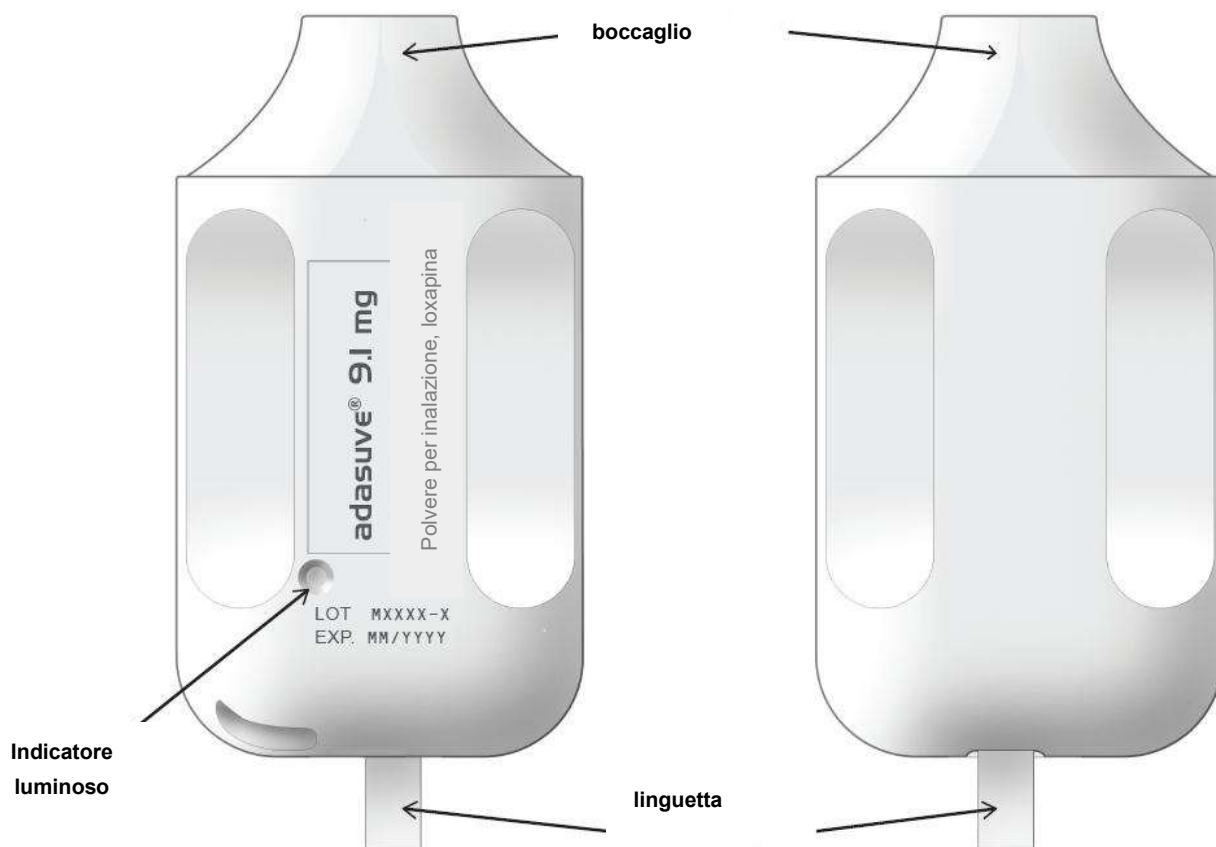
Altre fonti d'informazione

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al personale sanitario:

Legga tutte le istruzioni prima dell'uso. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Familiarizzare con ADASUVE: le seguenti figure mostrano importanti caratteristiche di ADASUVE.

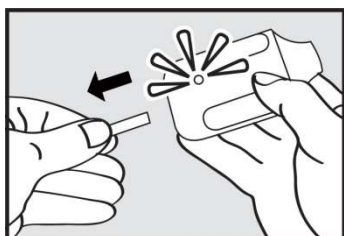


- ADASUVE è fornito in un contenitore sigillato.
 - Quando ADASUVE è rimosso dal contenitore, l'indicatore luminoso è spento.
 - L'indicatore luminoso si accende (verde) quando la linguetta viene tirata. L'inalatore è quindi pronto per l'uso.
 - L'indicatore luminoso si spegne di nuovo, automaticamente, quando il medicinale viene inalato.
- Legga i seguenti 5 punti prima di somministrare ADASUVE a un paziente.



1. Apri la confezione

Non apra la confezione fino al momento dell'uso. Strappi la confezione in alluminio e rimuova l'inalatore dalla confezione.

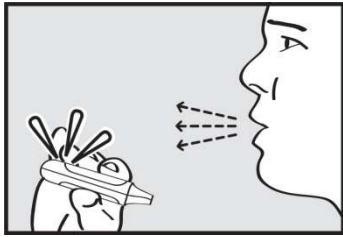


2. Tiri la linguetta

Tiri, in modo deciso, la linguetta di plastica dal retro dell'inalatore. La luce verde che indica che l'inalatore è pronto per l'uso, si accende.

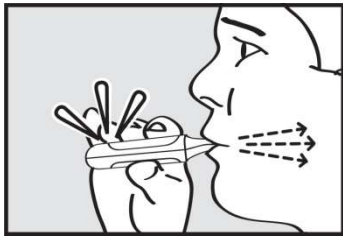
Utilizzare entro 15 minuti dalla rimozione della linguetta (o prima che la luce verde si spenga), per evitare la disattivazione automatica dell'inalatore.

Istruisca il paziente a:



3. Espirare

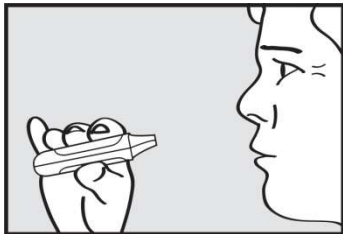
Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare completamente per svuotare i polmoni.



4. Inalare

Inalare attraverso il boccaglio con un respiro costante e profondo.

IMPORTANTE: Controlli che la luce verde si spenga dopo che il paziente ha inalato.



5. Trattenere il respiro

Rimuovere il boccaglio e trattenere brevemente il respiro.

NOTA: Se la luce verde resta accesa dopo che il paziente ha inalato, istruisca il paziente a ripetere i punti dal 3 al 5.