

**VEDLEGG I  
PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ADASUVE 4,5 mg inhalasjonspulver, dosedispensert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enkeltdoseinhalator inneholder 5 mg loksapin og frigir 4,5 mg loksapin.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert (inhalasjonspulver).

Hvit enhet med et munnstykke i den ene enden og en trekkflik som stikker ut fra den andre enden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

ADASUVE er indisert for rask kontroll av mild til moderat agitasjon hos voksne pasienter med schizofreni eller bipolar lidelse. Pasientene bør få ordinær behandling umiddelbart etter at de akutte symptomene på agitasjon er under kontroll.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ADASUVE skal administreres i medisinsk regi under direkte oppsyn av helsepersonell. Pasienten skal observeres den første timen etter hver dose for tegn og symptomer på bronkospasme.

**Behandling med en korttidsvirkendebronkodilaterende betaagonist skal være tilgjengelig for behandling av mulige alvorlige respiratoriske bivirkninger (bronkospasme).**

#### Dosering

Den anbefalte startdosen av ADASUVE er 9,1 mg. Siden dosen 4,5 mg ikke kan nås med denne styrken (ADASUVE 4,5 mg), bør styrken ADASUVE 9,1 mg brukes i utgangspunkte. Ved behov kan en andre dose gis etter 2 timer. Det bør ikke gis mer en to doser.

Det kan gis en lavere dose på 4,5 mg hvis pasienten tidligere ikke har tålt dosen på 9,1 mg eller hvis legen avgjør at en lavere dose er mer hensiktsmessig.

#### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av ADASUVE hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon*

ADASUVE er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av ADASUVE hos barn (under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Til inhalasjonsbruk. Legemidlet er pakket i en forseglet pose.

Når legemidlet skal brukes, tas det ut av posen. Når trekkfliken er fjernet, tennes en grønn lampe som angir at legemidlet er klart til bruk (Merk: Legemidlet må brukes innen 15 minutter etter at du har trukket ut fliken). Legemidlet tilføres ved at pasienten inhalerer gjennom munnstykket med et jevnt, dypt åndedrag. Når inhalasjonen er fullført, tar pasienten munnstykket ut av munnen og holder pusten et øyeblikk. Legemidlet er tilført når den grønne lampen slukkes. Utsiden av enheten kan bli varm under bruk. Dette er normalt.

Du finner fullstendige instruksjoner om bruk av ADASUVE i avsnittet med informasjon for helsepersonell i pakningsvedlegget.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor amoksapin.

Pasienter med akutte respiratoriske tegn/symptomer (f.eks. hvesende pust) eller aktiv luftveissykdom (f.eks. pasienter med astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom [kols]) (se pkt 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Det er viktig at ADASUVE-inhalatoren brukes riktig slik at pasienten får den hele loksapindosen. Helsepersonell må sørge for at pasienten bruker inhalatoren riktig.

ADASUVE kan ha begrenset effekt når pasientene får andre legemidler samtidig, særlig andre antipsykotika.

## Bronkospasme

Bronkospasme har blitt rapportert etter administrasjon av ADASUVE, spesielt hos pasienter med astma eller kols, og ble som regel rapportert innen 25 minutter etter dosering (se pkt 4.8). ADASUVE er derfor kontraindisert hos pasienter med astma eller kols samt hos pasienter med akutte respiratoriske tegn/symptomer (f.eks. hvesende pust) (se pkt 4.3). ADASUVE er ikke undersøkt hos pasienter med andre typer lungesykdom. Det anbefales å observere pasienten den første timen for tegn og symptomer på bronkospasme etter administrasjon av ADASUVE.

Hos pasienter som utvikler bronkospasme, bør behandling med en korttidsvirkende bronkodilaterende betaagonist, f.eks. salbutamol (se pkt 4.2 og 4.8) vurderes.

ADASUVE skal ikke gis på nytt til pasienter som utvikler respiratoriske tegn/symptomer (se pkt. 4.3).

## Hypoventilasjon

På bakgrunn av loksapins primære effekter på sentralnervesystemet (CNS), skal ADASUVE brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt åndedrettsfunksjon, for eksempel pasienter med hypovigilans eller pasienter med CNS-depresjon som følge av alkohol eller andre sentraltvirkende legemidler, f.eks. anksiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. (se pkt 4.5).

## Eldre pasienter med demensrelatert psykose

ADASUVE er ikke undersøkt hos eldre pasienter, herunder de med demensrelatert psykose. Kliniske studier med både atypiske og konvensjonelle antipsykotika har vist at eldre pasienter med demensrelatert psykose har økt risiko for dødsfall sammenlignet med placebo. ADASUVE er ikke indisert for behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

### Ekstrapyramidale symptomer

Ekstrapyramidale symptomer (inkludert akutt dystoni) er kjente klasseeffekter av antipsykotika. ADASUVE bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt ekstrapyramidale symptomer.

### Tardiv dyskinesi

Hvis det oppstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient som behandles med loksapin, bør man vurdere å avbryte behandlingen. Disse symptomene kan forverres midlertidig eller til og med oppstå etter at av behandlingen er avbrutt.

### Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

Kliniske manifestasjoner av NMS er hyperpyreksi, muskelstivhet, endret sinnstilstand og holdepunkter for autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjerterytmeforstyrrelser). Andre tegn kan blant annet være forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten andre kliniske manifestasjoner av NMS, må ADASUVE seponeres.

### Hypotensjon

Mild hypotensjon ble rapportert i kortvarige (24-timers), placebokontrollerte studier med agiterte pasienter som fikk administrert ADASUVE. Hvis det er nødvendig med vasopressorbehandling foretrekkes noradrenalin eller fenylefrin. Adrenalin skal ikke brukes, siden betaadrenoseptorstimulering kan forverre hypotensjon ved loksapinindusert delvis alfaadrenoseptorblokkade (se pkt. 4.5).

### Kardiovaskulært

Det foreligger ingen data om bruk av ADASUVE hos pasienter med underliggende kardiovaskulære sykdommer. ADASUVE anbefales ikke i pasientpopulasjoner med kjent kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller overledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom eller lidelser som innebærer at pasientene er predisponert for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva).

### QT-intervall

Klinisk relevant QT-forlengelse synes ikke å være forbundet med én enkel eller repeterte doser av ADASUVE. Det må utvises forsiktighet når ADASUVE administreres til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller forekomst av QT-forlengelse i familien, samt ved samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet. Den mulige risikoen for QTc-forlengelse forårsaket av interaksjoner med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet, er ikke kjent.

### Anfall/kramper

Loksapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med en tidligere anfallslidelser, siden det reduserer terskelen for anfall. Anfall er rapportert hos pasienter som får oral loksapin ved antipsykotiske dosenivåer, og kan oppstå hos epilepsipasienter selv ved rutinemessig vedlikeholdsbehandling med antikonvulsiva (se pkt. 4.5).

### Antikolinerg aktivitet

På grunn av den antikolinerge virkningen skal ADASUVE brukes med forsiktighet hos pasienter med glaukom eller tendens til urinretensjon, spesielt ved samtidig administrasjon av antiparkinsonmidler av antikolinerg type.

## Intoksikasjon eller fysisk sykdom (delirium)

Sikkerhet og effekt av ADASUVE er ikke evaluert hos pasienter med agitasjon som skyldes intoksikasjon eller fysisk sykdom (delirium). ADASUVE skal brukes med forsiktighet hos pasienter som er intoksikerte eller deliriske (se pkt. 4.5).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig administrasjon av benzodiazepiner eller andre hypnosedativa eller respirasjonsdepressiva kan være forbundet med kraftig sedasjon og redusert respirasjon eller respirasjonssvikt. Hvis behandling med benzodiazepiner anses som nødvendig i tillegg til loksapin, må pasienten overvåkes for kraftig sedasjon og ortostatisk hypotensjon.

I en studie med inhalert loksapin kombinert med 1 mg intramuskulær lorazepam ble det ikke funnet noen signifikant effekt på respirasjonsfrekvens, pulse-oksymetri, blodtrykk eller hjerterefrekvens sammenliknet med hvert av legemidlene alene. Høyere doser av lorazepam har ikke blitt undersøkt. Effekten av kombinasjonen på sedasjon gir inntrykk av å være additiv.

#### Muligheten for at ADASUVE påvirker andre legemidler

Loksapin forventes ikke å forårsake klinisk viktige farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres enten av cytokrom P-450-isozymer (CYP450) eller som glukuronideres av humane UDP (uridin-5'-difosfo-glukuronyltransferaser (UGTs).

Forsiktighet anbefales hvis loksapin kombineres med andre legemidler som er kjent for å senke terskelen for anfall, f.eks. fenotiaziner eller butyrfenoner, klozapin, trisykliske legemidler eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), tramadol, meflokin (se pkt. 4.4).

Studier *in vitro* antydte at loksapin ikke var et substrat for P-glykoprotein (P-gp), men at det hemmer P-gp. Ved terapeutiske konsentrasjoner forventes det imidlertid ikke å hemme P-gp-mediert transport av andre legemidler i klinisk signifikant grad.

På bakgrunn av loksapins primære effekter på sentralnervesystemet (CNS) skal ADASUVE brukes med forsiktighet i kombinasjon med alkohol eller andre sentraltvirkende legemidler, f.eks. anksiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. Bruk av loksapin hos pasienter med alkohol- eller legemiddelintoksikasjon (enten med forskrevne eller ulovlige legemidler) er ikke evaluert. Loksapin kan forårsake alvorlig respirasjonsdepresjon i kombinasjon med andre CNS-depressiva (se pkt. 4.4).

#### Muligheten for at andre legemidler påvirker ADASUVE

Loksapin er et substrat for flavinholdige monooksygenaser (FMO) og for flere CYP450-isozymer (se pkt 5.2). Risikoen for metabolske interaksjoner som følge av en effekt på en individuell isoform, er derfor begrenset. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som får samtidig behandling med andre legemidler som enten hemmer eller induserer disse enzymene, spesielt hvis det samtidig administrerte legemidlet er kjent for å hemme eller indusere flere av enzymene som inngår i loksapinmetabolismen. Slike legemidler kan modifisere effekten og sikkerheten av ADASUVE på en uregelmessig måte. Samtidig bruk av CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin, enoksacin, propranolol og refecoxib) bør unngås, hvis mulig.

#### *Adrenalin*

Samtidig administrasjon av loksapin og adrenalin kan forårsake forverret hypotensjon (se pkt 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Nyfødte spedbarn som eksponeres for antipsykotika gjentatte ganger i løpet av svangerskapets tredje trimester, risikerer å få bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer som kan ha varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det er rapportert om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød og sugeproblemer. Overvåkning av nyfødte bør derfor overveies. ADASUVE skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

### Amming

Graden av utskillelse av loksapin eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker er ikke kjent. Det er imidlertid påvist at loksapin og dets metabolitter går over i melken hos diegivende hunder. Pasienter skal anbefales å avstå fra amming i en periode på 48 timer etter administrasjon av loksapin og kaste melken som ble produsert i mellomtiden.

### Fertilitet

Det foreligger ingen spesifikke data om fertilitet hos mennesker. Hos mennesker er det kjent at langvarig behandling med antipsykotika kan føre til nedsatt libido og amenoré. Hos hunnrotter er det observert effekter på reproduksjonsevnen (se pkt 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ADASUVE har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av muligheten for sedasjon/somnolens, tretthet eller svimmelhet skal pasientene unngå å bruke farlige maskiner, herunder motordrevne kjøretøy, til de er rimelig sikre på at loksapin ikke har påvirket dem negativt (se pkt 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurderingen av bivirkninger fra kliniske studiedata er basert på kortvarige (24-timers) placebokontrollerte kliniske studier, to i fase 3 og én i fase 2A, som omfattet 524 voksne pasienter som hadde agitasjon forbundet med schizofreni eller bipolar lidelse.

I studier ble bronkospasme sjelden funnet. I spesifikke kliniske fase 1-sikkerhetsstudier hos personer med astma eller kols, ble imidlertid bronkospasme rapportert som en vanlig bivirkning og krevde som regel behandling med en korttidsvirkende bronkodilaterende betaagonist. ADASUVE er derfor kontraindisert hos pasienter med astma, kols eller annen aktiv luftveissykdom (se pkt 4.3).

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med ADASUVE var dysgeusi, sedasjon/somnolens og svimmelhet (svimmelhet var vanligere etter placebobehandling enn loksapinbehandling).

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene oppført nedenfor er kategorisert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $<1/1000$ ), svært sjeldne ( $<1/10\ 000$ ).

**Tabell 1: Bivirkninger**

<b>MedDRA-organklassesystem</b>
<b>Nevrologiske sykdommer</b> Svært vanlige: sedasjon/somnolens Vanlige: svimmelhet Mindre vanlige: dystoni, dyskinesi, okulogyrasjon, tremor, akatisi/rastløshet
<b>Karsykdommer</b> Mindre vanlige: hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> Vanlige: halsirritasjon Mindre vanlige: bronkospasme (herunder andpustenhet)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b> Svært vanlige: dysgeusi Vanlige: munntørhet
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> Vanlige: tretthet

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Bronkospasme*

I kortvarige (24-timers), placebokontrollerte studier av pasienter med agitasjon forbundet med schizofreni eller bipolar lidelse uten aktiv luftveissykdom, var bronkospasme og mulige symptomer på bronkospasme (som omfatter rapporter om hvesende pust, andpustenhet eller hoste) mindre vanlig hos pasienter som ble behandlet med ADASUVE. I placebokontrollerte kliniske studier av pasienter med mild til moderat vedvarende astma eller moderat til alvorlig kols, ble bronkospasme rapportert som en svært vanlig bivirkning. De fleste av disse bivirkningene oppsto innen 25 minutter etter dosering, var av mild til moderat alvorlighetsgrad og kunne lindres med en inhalert bronkodilatator.

#### *Bivirkninger sett ved kronisk oral bruk av loksapin*

Ved kronisk oral administrasjon av loksapin omfatter de rapporterte bivirkningene sedasjon og søvnighet, ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor, akatisi, stivhet og dystoni), kardiovaskulære effekter (f.eks. takykardi, hypotensjon, hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, ørhet og synkope) og antikolinerge effekter (f.eks. tørre øyne, tåkesyn og urinretensjon).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke rapportert om noen tilfeller av overdosering med ADASUVE i kliniske studier.

### Symptomer

Hvis overdosering skjer ved et uhell, vil tegn og symptomer avhenge av antallet enheter som ble tatt og den enkelte pasientens toleranse. Som forventet ut fra loksapins farmakologiske virkninger kan de kliniske funnene variere fra mild depresjon av CNS og kardiovaskulære systemer til omfattende hypotensjon, respirasjonsdepresjon og bevisstløshet (se pkt 4.4). Det bør tas hensyn til at det kan oppstå ekstrapyramidale symptomer og/eller krampeanfallet. Det er også rapportert om nyresvikt etter overdosering med oralt loksapin.

### Behandling

Behandlingen av overdosering er primært symptomatisk og støttende. Alvorlig hypotensjon kan forventes å respondere på administrasjon av noradrenalin eller fenylefrin. Adrenalin skal ikke brukes, siden dette kan senke blodtrykket ytterligere hos en pasient med delvis adrenerg blokade (se pkt. 4.4 og 4.5). Alvorlige ekstrapyramidale reaksjoner skal behandles med antikolinerge antiparkinson legemidler eller difenhydraminhydroklorid, og behandling med antikonvulsiva skal igangsettes i henhold til indikasjon. Ytterligere tiltak omfatter oksygen og intravenøse væsker.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, antipsykotika, ATC-kode: N05AH01

Effekten av loksapin antas å medieres ved antagonisme med høy affinitet for dopamin D2-reseptorer og serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer. Loksapin bindes til noradrenerge, histaminerge og kolinerge reseptorer, og dets interaksjon med disse systemene kan påvirke omfanget av de farmakologiske effektene.

Endringer i eksitabilitetsnivået i subkortikale inhibitoriske områder er observert i en rekke dyrearter og forbundet med beroligende effekter og suppressjon av aggressiv atferd.

#### Klinisk effekt

De to fase 3-studiene omfattet pasienter som hadde akutt agitasjon av minst moderat grad (14 eller høyere på "Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component (PEC)" (dårlig impulskontroll, anspenthet, fiendtlighet, manglende samarbeidsvilje og eksitasjon). Inklusjon i studien 004-301 krevde diagnosen schizofreni. Inklusjon i studien 004-302 krevde diagnosen bipolar lidelse (nåværende manisk eller blandet episode). Pasientene hadde betydelig og langvarig psykiatrisk sykdom (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)), basert på antall år siden diagnosen ble stilt, og tidligere sykehusinnleggelse. Pasientene ble randomisert til placebo, ADASUVE 4,5 mg og ADASUVE 9,1 mg.

Gjennomsnittsalderen til de randomiserte pasientene var 43,1 år i studien 004-301 og 40,8 år i studien 004-302: Det var lav representasjon (7,3 %) av unge voksne (18–25 år) i begge studiene. I schizofrenistudien var det lav representasjon av kvinner (26,5 %), og i studien 004-302 var omtrent halvparten av pasientene menn (49,7%). Om lag 35 % av pasientene med schizofreni brukte antipsykotika samtidig på doseringstidspunktet, mens ca. 13 % av pasientene med bipolar lidelse brukte disse legemidlene. Et flertall av pasientene i begge fase 3-studiene var røykere, og ca. 82 % av pasientene med schizofreni og 74 % av pasientene med bipolar lidelse var aktive røykere.

Etter den første dosen ble det gitt en andre dose minst 2 timer senere hvis agitasjonen ikke hadde avtatt tilstrekkelig. Det ble gitt en tredje dose ved behov minst 4 timer etter dose 2. Det ble gitt anfallsmedisin (intramuskulær lorazepam) i den grad det var medisinsk nødvendig. Det primære endepunktet var den absolutte endringen i PEC-score fra baseline til 2 timer etter dose 1 for begge dosene av ADASUVE sammenlignet med placebo. De øvrige endepunktene omfattet responderende pasienter i henhold til PEC og "Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I)" 2 timer etter dose 1, og det totale antallet pasienter per gruppe som fikk 1, 2, eller 3 doser med studiemedikament med og uten anfallsmedisin. Responderende pasienter ble definert som pasienter med  $\geq 40$  % reduksjon i total PEC-score i forhold til baseline eller pasienter med en CGI-I-score på 1 (svært mye bedre) eller 2 (mye bedre).

Redusert agitasjon var tydelig 10 minutter etter dose 1, som var det første vurderingstidspunktet, og ved alle etterfølgende vurderinger i løpet av den 24-timers evalueringsperioden. Dette gjaldt både for dosen på 4,5 mg og for dosen på 9,1 mg, både hos pasienter med schizofreni og hos pasienter med bipolar lidelse.



Ved undersøkelse av populasjonsundergruppene (alder, rase og kjønn) var det ingen forskjeller i respons på grunnlag av disse undergruppene.

Hovedresultatene er oppsummert i tabellen nedenfor.

**Hovedresultater av de pivotale effektstudiene: sammenligninger mellom ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg, og placebo**

	Studie-pasienter	004-301 Schizofreni			004-302 Bipolar lidelse		
	Behandling	PBO 115	4.5 mg 116	9.1 mg 112	PBO 105	4.5 mg 104	9.1 mg 105
PEC- endring	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Endring 2 timer etter dosering	-5,5	-8,1 <sup>+</sup>	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
Responde- rende pasienter iht. PEC	30 min etter dosering	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 timer etter dosering	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
Responde- rende pasienter iht. CGI-I	% responderende pasienter iht. CGI-I	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
Antall nødvendige doser	En	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	To	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Tre	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Anfallsmedisin	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

\* =  $p < 0,0001$     <sup>+</sup> =  $p < 0,01$

Responderende pasienter iht. PEC =  $\geq 40$  % forskjell fra PEC-baseline;

Responderende pasienter iht. CGI-I = Score 1 (svært mye bedre) eller 2 (mye bedre)

PBO = placebo    SD = Standardavvik

I en støttende enkeltdosestudie i fase 2 som omfattet til sammen 129 pasienter med schizofreni og schizoaffectiv lidelse var nedgangen i PEC-score etter 2 timer -5,0 for placebo, -6,7 for ADASUVE 4,5 mg, og -8,6 ( $p < 0,001$ ) for ADASUVE 9,1 mg. Det ble gitt anfallsmedisin hos henholdsvis 32,6 %, 11,1 % og 14,6 % av pasientene.

#### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADASUVE i undergruppen av den pediatriiske populasjonen fra 0 til under 12 år ved behandling av schizofreni og i undergruppen fra 0 til under 10 år ved behandling av bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentererresultater fra studier med ADASUVE i undergruppen av den pediatriiske populasjonen fra 12 til 18 år ved behandling av schizofreni og i undergruppen fra 10 til under 18 år ved bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Administrasjon av ADASUVE førte til rask absorpsjon av loksapin med en mediantid til maksimal plasmakonsentrasjon ( $T_{max}$ ) på opptil to minutter. Loksapineksponering i de to første timene etter administrasjon ( $AUC_{0-2h}$ , et mål på for tidlig eksponering som er relevant for inntreden av terapeutisk effekt) var 25,6 ng\*t/ml for dosen på 4,5 mg og 66,7 ng\*t/ml for dosen på 9,1 mg hos friske forsøkspersoner.

De farmakokinetiske parameterne for loksapin ble fastslått hos forsøkspersoner som stod på kroniske, stabile regimer med antipsykotika etter gjentatt administrasjon av ADASUVE hver 4.time med totalt tre doser (enten 4,5 mg eller 9,1 mg). Gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner i plasma var omtrent de samme etter første og tredje dose med ADASUVE, som tydet på minimal akkumulering i det 4-timers doseringsintervallet.

### Distribusjon

Loksapin fjernes raskt fra plasma og distribueres i vev. Studier av dyr etter oral administrasjon antyder en innledende distribusjon fortrinnsvis i lungene, hjernen, milten, hjertet og nyrene. Loksapin er 96,6 % bundet til humane plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

Loksapin metaboliseres i stor utstrekning i leveren, og det dannes mange metabolitter. De primære metabolismebanene er hydroksylering til 8-OH-loksapin og 7-OH-loksapin, N-oksidering til loksapin-N-oksid og demetylering til amoksapin. For ADASUVE var rekkefølgen av metabolitter som ble observert hos mennesker (basert på systemisk eksponering), 8-OH-loksapin >> loksapin N-oksid > 7-OH-loksapin > amoksapin, med plasmanivåer av 8-OH-loksapin omtrent som for morstoffet. 8-OH-loksapin er ikke farmakologisk aktivt ved D2-reseptoren, mens den mindre viktige metabolitten, 7-OH-loksapin, har høy bindingsaffinitet til D2-reseptorene.

Loksapin er et substrat for en rekke CYP450-isoenzymer. Undersøkelser *in vitro* viste at 7-OH-loksapin primært dannes av CYP3A4 og 2D6, at 8-OH-loksapin primært dannes av CYP1A2, at amoksapin primært dannes av CYP3A4, 2C19 og 2C8, og at loksapin-N-oksid dannes av FMO.

Muligheten for at loksapin og dets metabolitter (amoksapin, 7-OH-loksapin, 8-OH-loksapin og loksapin-N-oksid) hemmer CYP450-mediert legemiddelmetabolisme er undersøkt *in vitro* for CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det ble ikke observert signifikant hemming. *In vitro* studier indikerer at loksapin og 8-OH-loksapin ikke induserer CYP 1A2, 2B6 eller 3A4, 2B6 eller 3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner. I tillegg indikerer *in vitro* studier at loksapin og 8-OH-loksapin ikke er hemmere av UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 og 2B15.

### Eliminasjon

Loksapin skiller hovedsakelig ut i løpet av de 24 første timene. Metabolittene skiller ut i urinen i form av konjugater og ukonjugert i feces. Den terminale halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) varierte fra 6 til 8 timer.

### Linearitet/ikke-linearitet

Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av loksapin etter administrasjon av ADASUVE var lineære over det kliniske doseområdet. Økningen i  $AUC_{0-2h}$ ,  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  var doseavhengig.

## Farmakokinetikk hos spesielle pasientpopulasjoner

### *Røykere*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse der eksponering hos røykere ble sammenlignet med eksponering hos ikke-røykere, antydte at røyking, som inducerer CYP1A2, hadde minimal effekt på eksponeringen for ADASUVE. Ingen dosejustering anbefales basert på røykestatus.

Hos kvinnelige røykere er eksponeringen ( $AUC_{inf}$ ) for ADASUVE og den aktive metabolitten 7-OH-loksapin lavere enn hos kvinnelige ikke-røykere (forholdet 7-OH-loksapin/loksapin er 84 % mot 109 %), antageligvis på grunn av økt loksapin clearance hos røykere.

### *Demografi*

Det var ingen viktige forskjeller i eksponering for eller distribuering av loksapin etter administrasjon av ADASUVE som følge av alder, kjønn, rase, vekt eller kroppsmasseindeks (BMI).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet, bortsett fra endringer av reproduktivt vev forbundet med den utvidede farmakologien for loksapin. Lignende endringer, f.eks. gynekomasti, er kjent hos mennesker, men kun etter langvarig administrasjon av legemidler som forårsaker hyperprolaktinemi.

Hunnrotter parret seg ikke på grunn av vedvarende diøstrus etter oral behandling med loksapin. Undersøkelser av embryo-/fosterutvikling og perinatale undersøkelser har vist tegn på forsinket utvikling (reduisert vekt, forsinket ossifikasjon, hydronefrose, hydroureter og/eller utvidet nyrebekken med reduserte eller fraværende papiller) samt økt antall perinatale og neonatale dødsfall hos avkom av rotter som fra midt i drektighetsperioden ble behandlet med orale doser under den maksimale anbefalte dosen av ADASUVE for mennesker basert på  $mg/m^2$ .

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Ingen

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Den hvite inhalatoren (kapslingen) er formet av polykarbonat av medisinsk kvalitet. Hver inhalator leveres i en forseglet pose av flerlags aluminiumsfolie. ADASUVE 4,5 mg leveres i en eske med 1 eller 5 enheter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/823/001 (5 enkeltdoseinhalatorer)

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 februar 2013

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ADASUVE 9,1 mg inhalasjonspulver, dosedispensert

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enkeltdoseinhalator inneholder 10 mg loksapin og frigir 9,1 mg loksapin.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert (inhalasjonspulver).

Hvit enhet med et munnstykke i den ene enden og en trekkflik som stikker ut fra den andre enden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

ADASUVE er indisert for rask kontroll av mild til moderat agitasjon hos voksne pasienter med schizofreni eller bipolar lidelse. Pasientene bør få ordinær behandling umiddelbart etter at de akutte symptomene på agitasjon er under kontroll.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ADASUVE skal administreres i medisinsk regi under direkte oppsyn av helsepersonell. Pasienten skal observeres den første timen etter hver dose for tegn og symptomer på bronkospasme.

**Behandling med en korttidsvirkende bronkodilaterende betaagonist skal være tilgjengelig for behandling av mulige alvorlige respiratoriske bivirkninger (bronkospasme)**

#### Dosering

Den anbefalte startdosen av ADASUVE er 9,1 mg. Ved behov kan en andre dose gis etter 2 timer. Det bør ikke gis mer en to doser.

Det kan gis en lavere dose på 4,5 mg hvis pasienten tidligere ikke har tålt dosen på 9,1 mg, eller hvis legen avgjør at en lavere dose er mer hensiktsmessig.

#### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av ADASUVE hos pasienter over 65 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon*

ADASUVE er ikke studert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av ADASUVE hos barn (under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Til inhalasjonsbruk. Legemidlet er pakket i en forseglet pose.

Når legemidlet skal brukes, tas det ut av posen. Når trekkfliken er fjernet, tennes en grønn lampe som angir at legemidlet er klart til bruk (Merk: Legemidlet må brukes innen 15 minutter etter at du har trukket ut fliken). Legemidlet tilføres ved at pasienten inhalerer gjennom munnstykket med et jevnt, dypt åndedrag. Når inhalasjonen er fullført, tar pasienten munnstykket ut av munnen og holder pusten et øyeblikk. Legemidlet er tilført når den grønne lampen slukkes. Utsiden av enheten kan bli varm under bruk. Dette er normalt.

Du finner fullstendige instruksjoner om bruk av ADASUVE i avsnittet med informasjon for helsepersonell i pakningsvedlegget.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor amoksapin.

Pasienter med akutte respiratoriske tegn/symptomer (f.eks. hvesende pust) eller aktiv luftveissykdom (f.eks. pasienter med astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom [kols] (se pkt. 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Det er viktig at ADASUVE-inhalatoren brukes riktig slik at pasienten får den hele loksapindosen. Helsepersonell må sørge for at pasienten bruker inhalatoren riktig.

ADASUVE kan ha begrenset effekt når pasientene får andre legemidler samtidig, særlig andre antipsykotika.

#### Bronkospasme

Bronkospasme har blitt rapportert etter administrasjon av ADASUVE, spesielt hos pasienter med astma eller kols, og ble som regel rapportert innen 25 minutter etter dosering (se pkt 4.8). ADASUVE er derfor kontraindisert hos pasienter med astma eller kols samt hos pasienter med akutte respiratoriske tegn/symptomer (f.eks. hvesende pust) (se pkt 4.3). ADASUVE er ikke undersøkt hos pasienter med andre typer lungesykdom. Det anbefales å observere pasienten den første timen for tegn og symptomer på bronkospasme etter administrasjon av ADASUVE.

Hos pasienter som utvikler bronkospasme, bør behandling med en korttidsvirkende bronkodilaterende betaagonist, f.eks. salbutamol (se pkt 4.2 og 4.8) vurderes.

ADASUVE skal ikke gis på nytt til pasienter som utvikler respiratoriske tegn/symptomer (se pkt. 4.3).

#### Hypoventilasjon

På bakgrunn av loksapins primære effekter på sentralnervesystemet (CNS) skal ADASUVE brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt åndedrettsfunksjon, for eksempel pasienter med hypovigilans eller pasienter med CNS-depresjon som følge av alkohol eller andre sentraltvirkende legemidler, f.eks. anksiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. (se pkt. 4.5).

#### Eldre pasienter med demensrelatert psykose

ADASUVE er ikke undersøkt hos eldre pasienter, herunder de med demensrelatert psykose. Kliniske studier med både atypiske og konvensjonelle antipsykotika har vist at eldre pasienter med demensrelatert psykose har økt risiko for dødsfall sammenlignet med placebo. ADASUVE er ikke indisert for behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

#### Ekstrapyramidale symptomer



Ekstrapyramidale symptomer (inkludert akutt dystoni) er kjente klasseeffekter av antipsykotika. ADASUVE bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt ekstrapyramidale symptomer.

### Tardiv dyskinesi

Hvis det oppstår tegn og symptomer på tardiv dyskinesi hos en pasient som behandles med loksapin, bør man vurdere å avbryte behandlingen. Disse symptomene kan forverres midlertidig eller til og med oppstå etter at behandlingen er avbrutt.

### Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

Kliniske manifestasjoner av NMS er hyperpyreksi, muskelstivhet, endret sinnstilstand og holdepunkter for autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese og hjerterytmeforstyrrelser). Andre tegn kan blant annet være forhøyet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som tyder på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten andre kliniske manifestasjoner av NMS, må ADASUVE seponeres.

### Hypotensjon

Mild hypotensjon ble rapportert i kortvarige (24-timers), placebokontrollerte studier med agiterte pasienter som fikk administrert ADASUVE. Hvis det er nødvendig med vasopressorbehandling, foretrekkes noradrenalin eller fenylefrin. Adrenalin skal ikke brukes, siden betaadrenoseptorstimulering kan forverre hypotensjon ved loksapinindusert delvis alfaadrenoseptorblokade (se pkt. 4.5).

### Kardiovaskulært

Det foreligger ingen data om bruk av ADASUVE hos pasienter med underliggende kardiovaskulære sykdommer. ADASUVE anbefales ikke i pasientpopulasjoner med kjent kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller overledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom eller lidelser som innebærer at pasientene er predisponert for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva).

### QT-intervall

Klinisk relevant QT-forlengelse synes ikke å være forbundet med én enkel eller repeterte doser av ADASUVE. Det må utvises forsiktighet når ADASUVE administreres til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller forekomst av QT-forlengelse i familien, samt ved samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet. Den mulige risikoen for QTc-forlengelse forårsaket av interaksjoner med legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet, er ikke kjent.

### Anfall/kramper

Loksapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere anfallslidelser, siden det reduserer terskelen for anfall. Anfall er rapportert hos pasienter som får oral loksapin ved antipsykotiske dosenivåer, og kan oppstå hos epilepsipasienter selv ved rutinemessig vedlikeholdsbehandling med antikonvulsiva (se pkt. 4.5).

### Antikolinerg aktivitet

På grunn av den antikolinerge virkningen skal ADASUVE brukes med forsiktighet hos pasienter med glaukom eller tendens til urinretensjon, spesielt ved samtidig administrasjon av antiparkinsonmidler av antikolinerg type.

## Intoksikasjon eller fysisk sykdom (delirium)

Sikkerhet og effekt av ADASUVE er ikke evaluert hos pasienter med agitasjon som skyldes intoksikasjon eller fysisk sykdom (delirium). ADASUVE skal brukes med forsiktighet hos pasienter som er intoksikerte eller deliriske (se pkt. 4.5).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig administrasjon av benzodiazepiner eller andre hypnosedativa eller respirasjonsdepressiva kan være forbundet med kraftig sedasjon og redusert respirasjon eller respirasjonssvikt. Hvis behandling med benzodiazepiner anses som nødvendig i tillegg til loksapin, må pasienten overvåkes for kraftig sedasjon og ortostatisk hypotensjon.

I en studie med inhalert loksapin kombinert med 1 mg intramuskulær lorazepam ble det ikke funnet noen signifikant effekt på respirasjonsfrekvens, pulse-oksymetri, blodtrykk eller hjerterefrekvens sammenliknet med hvert av legemidlene alene. Høyere doser av lorazepam har ikke blitt undersøkt. Effekten av kombinasjonen på sedasjon gir inntrykk av å være additiv.

#### Muligheten for at ADASUVE påvirker andre legemidler

Loksapin forventes ikke å forårsake klinisk viktige farmakokinetiske interaksjoner med legemidler som metaboliseres enten av cytokrom P-450-isozymer (CYP450) eller som glukuronideres av humane UDP (uridin-5'-difosfo-glukuronyltransferaser (UGTs)).

Forsiktighet anbefales hvis loksapin kombineres med andre legemidler som er kjent for å senke terskelen for anfall, f.eks. fenotiaziner eller butyrfenoner, klozapin, trisykliske legemidler eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), tramadol, meflokin (se pkt. 4.4).

Studier *in vitro* antydte at loksapin ikke var et substrat for P-glykoprotein (P-gp), men at det hemmer P-gp. Ved terapeutiske konsentrasjoner forventes det imidlertid ikke å hemme P-gp-mediert transport av andre legemidler i klinisk signifikant grad.

På bakgrunn av loksapins primære effekter på sentralnervesystemet (CNS) skal ADASUVE brukes med forsiktighet i kombinasjon med alkohol eller andre sentraltvirkende legemidler, f.eks. anksiolytika, de fleste antipsykotika, hypnotika, opiater osv. Bruk av loksapin hos pasienter med alkohol- eller legemiddelintoksikasjon (enten med forskrevne eller ulovlige legemidler) er ikke evaluert. Loksapin kan forårsake alvorlig respirasjonsdepresjon i kombinasjon med andre CNS-depressiva (se pkt. 4.4).

#### Muligheten for at andre legemidler påvirker ADASUVE

Loksapin er et substrat for flavinholdige monooksygenaser (FMO) og for flere CYP450-isozymer (se pkt. 5.2). Risikoen for metabolske interaksjoner som følge av en effekt på en individuell isoform, er derfor begrenset. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som får samtidig behandling med andre legemidler som enten hemmer eller induserer disse enzymene, spesielt hvis det samtidig administrerte legemidlet er kjent for å hemme eller indusere flere av enzymene som inngår i loksapinmetabolismen. Slike legemidler kan modifisere effekten og sikkerheten av ADASUVE på en uregelmessig måte. Samtidig bruk av CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin, enoksacin, propranolol og refecoxib) bør unngås, hvis mulig.

#### *Adrenalin*

Samtidig administrasjon av loksapin og adrenalin kan forårsake forverret hypotensjon (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Nyfødte spedbarn som eksponeres for antipsykotika gjentatte ganger i løpet av svangerskapets tredje trimester, risikerer å få bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer som kan ha varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen. Det er rapportert om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød og sugeproblemer. Overvåkning av nyfødte bør derfor overveies. ADASUVE skal kun brukes under graviditet hvis de potensielle fordelene veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

### Amming

Graden av utskillelse av loksapin eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker er ikke kjent. Det er imidlertid påvist at loksapin og dets metabolitter går over i melken hos diegivende hunder. Pasienter skal anbefales å avstå fra amming i en periode på 48 timer etter administrasjon av loksapin og kaste melken som ble produsert i mellomtiden.

### Fertilitet

Det foreligger ingen spesifikke data om fertilitet hos mennesker. Hos mennesker er det kjent at langvarig behandling med antipsykotika kan føre til nedsatt libido og amenoré. Hos hunnrotter er det observert effekter på reproduksjonsevnen (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ADASUVE har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av muligheten for sedasjon/somnolens, tretthet eller svimmelhet skal pasientene unngå å bruke farlige maskiner, herunder motordrevne kjøretøy, til de er rimelig sikre på at loksapin ikke har påvirket dem negativt (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Vurderingen av bivirkninger fra kliniske studiedata er basert på kortvarige (24-timers) placebokontrollerte kliniske studier, to i fase 3 og én i fase 2A, som omfattet 524 voksne pasienter som hadde agitasjon forbundet med schizofreni eller bipolar lidelse.

I studier ble bronkospasme sjelden funnet. I spesifikke kliniske fase 1-sikkerhetsstudier hos personer med astma eller kols, ble imidlertid bronkospasme rapportert som en vanlig bivirkning og krevde som regel behandling med en korttidsvirkende bronkodilaterende betaagonist. ADASUVE er derfor kontraindisert hos pasienter med astma, kols eller annen aktiv luftveissykdom (se pkt 4.3).

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med ADASUVE var dysgeusi, sedasjon/somnolens og svimmelhet (svimmelhet var vanligere etter placebobehandling enn loksapinbehandling).

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene oppført nedenfor er kategorisert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1: Bivirkninger**

<b>MedDRA-organklassesystem</b>
<b>Nevrologiske sykdommer</b> Svært vanlige: sedasjon/somnolens Vanlige: svimmelhet Mindre vanlige: dystoni, dyskinesi, okulogyrasjon, tremor, akatysi/rastløshet
<b>Karsykdommer</b> Mindre vanlige: hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> Vanlige: halsirritasjon Mindre vanlige: bronkospasme (herunder andpustenhet)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b> Svært vanlige: dysgeusi Vanlige: munntørhet
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> Vanlige: tretthet

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Bronkospasme*

I kortvarige (24-timers), placebokontrollerte studier av pasienter med agitasjon forbundet med schizofreni eller bipolar lidelse uten aktiv luftveissykdom var bronkospasme og mulige symptomer på bronkospasme (som omfatter rapporter om hvesende pust, andpustenhet eller hoste) mindre vanlig hos pasienter som ble behandlet med ADASUVE. I placebokontrollerte kliniske studier av pasienter med mild til moderat vedvarende astma eller moderat til alvorligkols, ble bronkospasme rapportert som en svært vanlig bivirkning. De fleste av disse bivirkningene oppsto innen 25 minutter etter dosering, var av mild til moderat alvorlighetsgrad og kunne lindres med en inhalert bronkodilatator.

#### *Bivirkninger sett ved kronisk oral bruk av loksapin*

Ved kronisk oral administrasjon av loksapin omfatter de rapporterte bivirkningene sedasjon og søvnighet, ekstrapyramidale symptomer (f.eks. tremor, akatysi, stivhet og dystoni), kardiovaskulære effekter (f.eks. takykardi, hypotensjon, hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, ørhet og synkope) og antikolinerge effekter (f.eks. tørre øyne, tåkesyn og urinretensjon).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke rapportert om noen tilfeller av overdosering med ADASUVE i kliniske studier.

### Symptomer

Hvis overdosering skjer ved et uhell, vil tegn og symptomer avhenge av antallet enheter som ble tatt og den enkelte pasientens toleranse. Som forventet ut fra loksapins farmakologiske virkninger kan de kliniske funnene variere fra mild depresjon av CNS og kardiovaskulære systemer til omfattende hypotensjon, respirasjonsdepresjon og bevisstløshet (se pkt. 4.4). Det bør tas hensyn til at det kan oppstå ekstrapyramidale symptomer og/eller krampeanfall. Det er også rapportert om nyresvikt etter overdosering med oralt loksapin.

### Behandling

Behandlingen av overdosering er primært symptomatisk og støttende. Alvorlig hypotensjon kan forventes å respondere på administrasjon av noradrenalin eller fenylefrin. Adrenalin skal ikke brukes, siden dette kan senke blodtrykket ytterligere hos en pasient med delvis adrenerg blokade (se pkt. 4.4 og 4.5). Alvorlige ekstrapyramidale reaksjoner skal behandles med antikolinerge antiparkinson legemidler eller difenhydraminhydroklorid, og behandling med antikonvulsiva skal igangsettes i henhold til indikasjon. Ytterligere tiltak omfatter oksygen og intravenøse væsker.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: psykoleptika, antipsykotika, ATC-kode: N05AH01

Effekten av loksapin antas å medieres ved antagonisme med høy affinitet for dopamin D2-reseptorer og serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer. Loksapin bindes til noradrenerge, histaminerge og kolinerge reseptorer, og dets interaksjon med disse systemene kan påvirke omfanget av de farmakologiske effektene.

Endringer i eksitabilitetsnivået i subkortikale inhibitoriske områder er observert i en rekke dyrearter og forbundet med beroligende effekter og suppressjon av aggressiv atferd.

#### Klinisk effekt

De to fase 3-studiene omfattet pasienter som hadde akutt agitasjon av minst moderat grad (14 eller høyere på "Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component (PEC)" (dårlig impulskontroll, anspenhet, fiendtlighet, manglende samarbeidsvilje og eksitasjon). Inklusjon i studien 004-301 krevde diagnosen schizofreni. Inklusjon i studien 004-302 krevde diagnosen bipolar lidelse (nåværende manisk eller blandet episode). Pasientene hadde betydelig og langvarig psykiatrisk sykdom (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)), basert på antall år siden diagnosen ble stilt, og tidligere sykehusinnleggelse. Pasientene ble randomisert til placebo, ADASUVE 4,5 mg og ADASUVE 9,1 mg.

Gjennomsnittsalderen til de randomiserte pasientene var 43,1 år i studien 004-301 og 40,8 år i studien 004-302: Det var lav representasjon (7,3 %) av unge voksne (18–25 år) i begge studiene. I schizofrenistudien var det lav representasjon av kvinner (26,5 %), og i studien 004-302 var omtrent halvparten av pasientene menn (49,7 %). Om lag 35 % av pasientene med schizofreni brukte antipsykotika samtidig på doseringstidspunktet, mens ca. 13 % av pasientene med bipolar lidelse brukte disse legemidlene. Et flertall av pasientene i begge fase 3-studiene var røykere, og ca. 82 % av pasientene med schizofreni og 74 % av pasientene med bipolar lidelse var aktive røykere.

Etter den første dosen ble det gitt en andre dose minst 2 timer senere hvis agitasjonen ikke hadde avtatt tilstrekkelig. Det ble gitt en tredje dose ved behov minst 4 timer etter dose 2. Det ble gitt anfallsmedisin (intramuskulær lorazepam) i den grad det var medisinsk nødvendig. Det primære endepunktet var den absolutte endringen i PEC-score fra baseline til 2 timer etter dose 1 for begge dosene av ADASUVE sammenlignet med placebo. De øvrige endepunktene omfattet responderende pasienter i henhold til PEC og "Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I)" 2 timer etter dose 1, og det totale antallet pasienter per gruppe som fikk 1, 2, eller 3 doser med studiemedikament med og uten anfallsmedisin. Responderende pasienter ble definert som pasienter med  $\geq 40$  % reduksjon i total PEC-score i forhold til baseline eller pasienter med en CGI-I-score på 1 (svært mye bedre) eller 2 (mye bedre).

Redusert agitasjon var tydelig 10 minutter etter dose 1, som var det første vurderingstidspunktet, og ved alle etterfølgende vurderinger i løpet av den 24-timers evalueringsperioden. Dette gjaldt både for dosen på 4,5 mg og for dosen på 9,1 mg, både hos pasienter med schizofreni og hos pasienter med bipolar lidelse.

Ved undersøkelse av populasjonsundergruppene (alder, rase og kjønn) var det ingen forskjeller i respons på grunnlag av disse undergruppene.

Hovedresultatene er oppsummert i tabellen nedenfor.

## Hovedresultater av de pivotale effektstudiene: sammenligninger mellom ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg og placebo

	Studie-pasienter	004-301 Schizofreni			004-302 Bipolar lidelse		
	Behandling	PBO 115	4.5 mg 116	9.1 mg 112	PBO 105	4.5 mg 104	9.1 mg 105
PEC- endring	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Endring 2 timer etter dosering	-5,5	-8,1 <sup>+</sup>	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
Responde- rende pasienter iht. PEC	30 min etter dosering	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 timer etter dosering	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
Responde- rende pasienter iht. CGI-I	% responderende pasienter iht. CGI-I	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
Antall nødvendige doser	En	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	To	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Tre	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Anfallsmedisin	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

\* = p < 0,0001    <sup>+</sup> = p < 0,01

Responderende pasienter iht. PEC =  $\geq$  40 % forskjell fra PEC-baseline;

Responderende pasienter iht. CGI-I = Score 1 (svært mye bedre) eller 2 (mye bedre)

PBO = placebo    SD = Standardavvik

I en støttende enkeltdosestudie i fase 2 som omfattet til sammen 129 pasienter med schizofreni og schizoaffektiv lidelse, var nedgangen i PEC-score etter 2 timer -5,0 for placebo, -6,7 for ADASUVE 4,5 mg, og -8,6 (p < 0,001) for ADASUVE 9,1 mg. Det ble gitt anfallsmedisin hos henholdsvis 32,6 %, 11,1 % og 14,6 % av pasientene.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADASUVE i undergruppen av den pediatrik populasjonen fra 0 til under 12 år ved behandling av schizofreni og i undergruppen fra 0 til under 10 år ved behandling av bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen å presentere resultater fra studier med ADASUVE i undergruppen av den pediatrik populasjonen fra 12 til 18 år ved behandling av schizofreni og i undergruppen fra 10 til under 18 år ved bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Administrasjon av ADASUVE førte til rask absorpsjon av loksapin med en mediantid til maksimal plasmakonsentrasjon ( $T_{max}$ ) på opptil to minutter. Loksapineksponering i de to første timene etter administrasjon ( $AUC_{0-2h}$ , et mål på tidlig eksponering som er relevant for inntreden av terapeutisk effekt) var 25,6 ng\*t/ml for dosen på 4,5 mg og 66,7 ng\*t/ml for dosen på 9,1 mg hos friske forsøkspersoner.

De farmakokinetiske parameterne for loksapin ble fastslått hos forsøkspersoner som stod på kroniske, stabile regimer med antipsykotika etter gjentatt administrasjon av ADASUVE hver 4. time med totalt tre doser (enten 4,5 mg eller 9,1 mg). Gjennomsnittlige toppkonsentrasjoner i plasma var omtrent de samme etter første og tredje dose med ADASUVE, som tydet på minimal akkumulering i det 4-timers doseringsintervallet.

### Distribusjon

Loksapin fjernes raskt fra plasma og distribueres i vev. Studier av dyr etter oral administrasjon antyder en innledende distribusjon fortrinnsvis i lungene, hjernen, milten, hjertet og nyrene. Loksapin er 96,6 % bundet til humane plasmaproteiner.

### Biotransformasjon

Loksapin metaboliseres i stor utstrekning i leveren, og det dannes mange metabolitter. De primære metabolismebanene er hydroksylering til 8-OH-loksapin og 7-OH-loksapin, N-oksidering til loksapin-N-oksid og demetylering til amoksapin. For ADASUVE var rekkefølgen av metabolitter som ble observert hos mennesker (basert på systemisk eksponering), 8-OH-loksapin >> loksapin N-oksid > 7-OH-loksapin > amoksapin, med plasmanivåer av 8-OH-loksapin omtrent som for morstoffet. 8-OH-loksapin er ikke farmakologisk aktivt ved D2-reseptoren, mens den mindre viktige metabolitten, 7-OH-loksapin, har høy bindingsaffinitet til D2-reseptorene.

Loksapin er et substrat for en rekke CYP450-isoenzymmer. Undersøkelser *in vitro* viste at 7-OH-loksapin primært dannes av CYP3A4 og 2D6, at 8-OH-loksapin primært dannes av CYP1A2, at amoksapin primært dannes av CYP3A4, 2C19 og 2C8, og at loksapin-N-oksid dannes av FMO.

Muligheten for at loksapin og dets metabolitter (amoksapin, 7-OH-loksapin, 8-OH-loksapin og loksapin-N-oksid) hemmer CYP450-mediert legemiddelmetabolisme er undersøkt *in vitro* for CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Det ble ikke observert signifikant hemming. *In vitro* studier indikerer at loksapin og 8-OH-loksapin ikke induserer CYP 1A2, 2B6 eller 3A4, 2B6 eller 3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner. I tillegg indikerer *in vitro* studier at loksapin og 8-OH-loksapin ikke er hemmere av UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 og 2B15.

### Eliminasjon

Loksapin skilles hovedsakelig ut i løpet av de 24 første timene. Metabolittene skilles ut i urinen i form av konjugater og ukonjugert i feces. Den terminale halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) varierte fra 6 til 8 timer.

### Linearitet/ikke-linearitet

Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av loksapin etter administrasjon av ADASUVE var lineære over det kliniske doseområdet. Økningen i  $AUC_{0-2h}$ ,  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  var doseavhengig.

### Farmakokinetikk hos spesielle pasientpopulasjoner

#### *Røykere*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse der eksponering hos røykere ble sammenlignet med eksponering hos ikke-røykere, antydte at røyking, som induserer CYP1A2, hadde minimal effekt på eksponeringen for ADASUVE. Ingen dosejustering anbefales basert på røykestatus.



Hos kvinnelige røykere er eksponeringen ( $AUC_{inf}$ ) for ADASUVE og den aktive metabolitten 7-OH-loksapin lavere enn hos kvinnelige ikke-røykere (forholdet 7-OH-loksapin/loksapin er 84 % mot 109 %), antageligvis på grunn av økt loksapin clearance hos røykere.

### *Demografi*

Det var ingen viktige forskjeller i eksponering for eller distribuering av loksapin etter administrasjon av ADASUVE som følge av alder, kjønn, rase, vekt eller kroppsmasseindeks (BMI).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet, bortsett fra endringer av reproduktivt vev forbundet med den utvidede farmakologien for loksapin. Lignende endringer, f.eks. gynekomasti, er kjent hos mennesker, men kun etter langvarig administrasjon av legemidler som forårsaker hyperprolaktinemi.

Hunnrotter parret seg ikke på grunn av vedvarende diøstrus etter oral behandling med loksapin. Undersøkelser av embryo-/fosterutvikling og perinatale undersøkelser har vist tegn på forsinket utvikling (reduisert vekt, forsinket ossifikasjon, hydronefrose, hydroureter og/eller utvidet nyrebekken med reduserte eller fraværende papiller) samt økt antall perinatale og neonatale dødsfall hos avkom av rotter som fra midt i drektighetsperioden ble behandlet med orale doser under den maksimale anbefalte dosen av ADASUVE for mennesker basert på  $mg/m^2$ .

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Ingen

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Den hvite inhalatoren (kapslingen) er formet av polykarbonat av medisinsk kvalitet. Hver inhalator leveres i en forseglet pose av flerlags aluminiumsfolie. ADASUVE 9,1 mg leveres i en eske med 1 eller 5 enheter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

EU/1/13/823/004 (1 enkeltdoseinhalator)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 februar 2013

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen bli enig med nasjonal kompetent myndighet om et opplæringsprogram.

Etter diskusjon og overenskomst med nasjonal kompetent myndighet i hvert medlemsland hvor ADASUVE markedsføres, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for at ved lansering og etter lansering, får alt helsepersonell som forventes å bruke ADASUVE en informasjonspakke inneholdende følgende:

- Preparatomtale, pakningsvedlegg og merking
- Opplæringsmaterieil for helsepersonell

Nøkkelelementer som skal inngå i opplæringsmateriellet:

- Informasjon om ADASIVE, inkludert godkjent indikasjon i henhold til SmPC:

«ADASUVE er indisert for rask kontroll av mild til moderat agitasjon hos voksne pasienter med schizofreni eller bipolar lidelse. Pasientene bør få ordinær behandling umiddelbart etter at de akutte symptomene på agitasjon er under kontroll.»

- Detaljert beskrivelse av administrasjonsprosedyrene for ADASUVE:

ADASUVE skal administreres i medisinsk regi under direkte oppsyn av helsepersonell.

Den anbefalte startdosen av ADASUVE er 9,1 mg. Ved behov kan en andre dose gis etter 2 timer. Det bør ikke gis mer en to doser.

- Klargjøring av pasienten for prosedyren og påfølgende overvåking:

Pasienten skal observeres den første timen etter hver dose for tegn og symptomer på bronkospasme.

- Håndtering av tidlige tegn og symptomer på bronkospasme:

Behandling med en korttidsvirkende bronkodilaterende betaagonist skal brukes for behandling av mulige alvorlige respiratoriske bivirkninger.

- Før administrering av ADASUVE:

Ikke bruk ADASUVE hos pasienter med aktiv luftveissykdom, som pasienter med astma eller kols.

Ikke bruk ADASUVE hos pasienter med akutte respiratoriske tegn eller symptomer.

Forsiktighet skal utvises når ADASUVE administreres til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller familiær QT-forlengelse, og ved samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QT-intervallet.

### **VEDLEGG III MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADASUVE 4,5 mg inhalasjonspulver, dosedispensert  
loksapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver enkeltdoseinhalator frigir 4,5 mg loksapin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, dosedispensert

1 enkeltdoseinhalator

5 enkeltdoseinhalatorer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjonsbruk

Kun til engangsbruk

Dette legemidlet er pakket i en forseglet pose og skal oppbevares i posen til det er klart til bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/823/001 (5 enkeltdoseinhalatorer)  
EU/1/13/823/003 (1 enkeltdoseinhalator)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART  
FOR MENNESKER**

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



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE  
POSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADASUVE 4,5 mg inhalasjonspulver  
loksapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver enkeltdoseinhalator frigir 4,5 mg loksapin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver

Én enkeltdoseinhalator

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Bruksanvisning vedlagt

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjonsbruk

Bruksanvisning

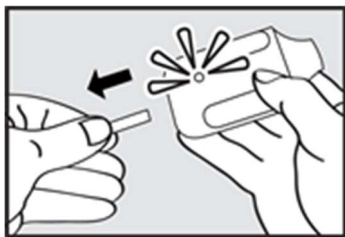
Les følgende fem trinn før ADASUVE administreres til en pasient:

**1. Åpne posen. Ikke åpne posen før du er klart til å ta legemidlet i bruk.**

Riv opp folieposen og ta inhalatoren ut av emballasjen.



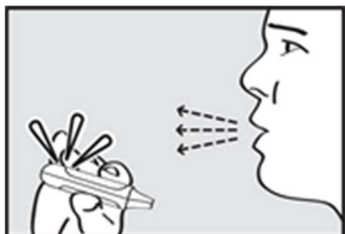
**2. Trekk i fliken.** Trekk plastfliken bestemt ut fra baksiden av inhalatoren. Den grønne lampen tennes, som angir at inhalatoren er klar til bruk.



**Skal brukes innen 15 minutter etter at fliken er fjernet (eller til den grønne lampen slukkes), for å hindre at inhalatoren deaktiveres automatisk.**

Be pasienten om å:

**3. Puste ut.** Hold inhalatoren unna munnen og pust helt ut for å tømme lungene.

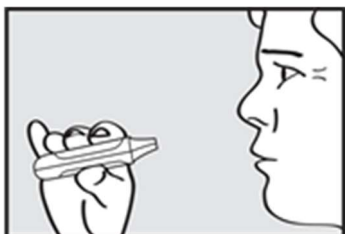


**4. Puste inn.** Pust inn gjennom munnstykket med et jevnt, dypt åndedrag.

**VIKTIG: Kontroller at den grønne lampen slukkes etter at pasienten pustet inn.**



**5. Holde pusten.** Ta munnstykket ut av munnen og hold pusten et øyeblikk.



**Merk:** Hvis den grønne lampen fortsatt er tent når pasienten har pustet inn, må du be pasienten om å gjenta trinn 3 til 5.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke brukes av pasienter med astma eller kols eller akutte respiratoriske symptomer.

En korttidsvirkende betaagonist bronkodilatator bør være tilgjengelig for behandling av mulig bronkospasme.

Pasientene skal observeres den første timen etter hver dose for tegn og symptomer på bronkospasme.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/823/001 (5 enkeltdoseinhalatorer)  
EU/1/13/823/003 (1 enkeltdoseinhalator)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART  
FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER  
ENHETENS KAPSLING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

ADASUVE 4,5 mg inhalasjonspulver  
loksapin

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

4,5 mg

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADASUVE 9,1 mg inhalasjonspulver, dosedispensert  
loksapin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver enkeltdoseinhalator frigir 9,1 mg loksapin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, dosedispensert

1 enkeltdoseinhalator

5 enkeltdoseinhalatorer

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjonsbruk

Kun til engangsbruk

Dette legemidlet er pakket i en forseglet pose og skal oppbevares i posen til det er klart til bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/823/002 (5 enkeltdoseinhalatorer)  
EU/1/13/823/004 (1 enkeltdoseinhalator)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART  
FOR MENNESKER**

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

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

POSE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

ADASUVE 9,1 mg inhalasjonspulver  
loksapin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver enkeltdoseinhalator frigir 9,1 mg loksapin.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonspulver

Én enkeltdoseinhalator

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Bruksanvisning vedlagt

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til inhalasjonsbruk

Bruksanvisning

Les følgende fem trinn før ADASUVE administreres til en pasient:

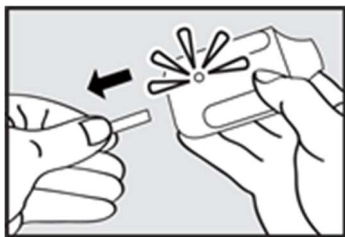
#### 1. Åpne posen. Ikke åpne posen før du er klar til å ta legemidlet i bruk.

Riv opp folieposen og ta inhalatoren ut av emballasjen.





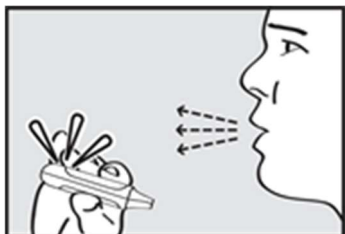
**2. Trekk i fliken.** Trekk plastfliken bestemt ut fra baksiden av inhalatoren. Den grønne lampen tennes, som angir at inhalatoren er klar til bruk.



**Skal brukes innen 15 minutter etter at fliken er fjernet (eller til den grønne lampen slukkes), for å hindre at inhalatoren deaktiveres automatisk.**

Be pasienten om å:

**3. Puste ut.** Hold inhalatoren unna munnen og pust helt ut for å tømme lungene.

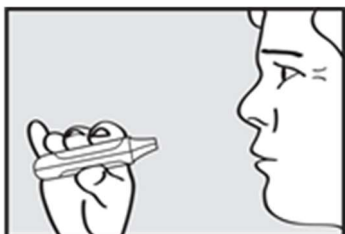


**4. Puste inn.** Pust inn gjennom munnstykket med et jevnt, dypt åndedrag.

**VIKTIG: Kontroller at den grønne lampen slukkes etter at pasienten pustet inn.**



**5. Holde pusten.** Ta munnstykket ut av munnen og hold pusten et øyeblikk.



**Merk:** Hvis den grønne lampen fortsatt er tent når pasienten har pustet inn, må du be pasienten om å gjenta trinn 3 til 5.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke brukes av pasienter med astma eller kols eller akutte respiratoriske symptomer.

En korttidsvirkende betaagonist bronkodilatator bør være tilgjengelig for behandling av mulig bronkospasme.

Pasientene skal observeres den første timen etter hver dose for tegn og symptomer på bronkospasme.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/823/002 (5 enkeltdoseinhalatorer)  
EU/1/13/823/004 (1 enkeltdoseinhalator)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART  
FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ENHETENS KAPSLING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

ADASUVE 9,1 mg inhalasjonspulver  
loksapin

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

9,1 mg

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **ADASUVE 4,5 mg inhalasjonspulver, dosedispensert** loksapin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ADASUVE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADASUVE
3. Hvordan du bruker ADASUVE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADASUVE
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva ADASUVE er og hva det brukes mot**

ADASUVE inneholder virkestoffet loksapin, som tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika. ADASUVE virker ved å blokkere visse kjemikalier i hjernen (nevrottransmittere) som dopamin og serotonin og dermed forårsaker beroligende effekt og lindrer aggressiv atferd.

ADASUVE brukes til å behandle akutte symptomer på lett til moderat uro som kan oppstå hos voksne pasienter som har schizofreni eller bipolar lidelse. Dette er sykdommer som karakteriseres av symptomer som for eksempel:

- (Schizofreni) Å høre, se eller føle ting som ikke er der, mistenksomhet, vrangforestillinger, usammenhengende tale og oppførsel og følelsesmessig likegyldighet. Personer med denne lidelsen kan også føle seg deprimerede, skyldige, engstelige eller anspente.
- (Bipolar lidelse) Å føle seg "høy", ha overflødige mengder energi, trenge mye mindre søvn enn vanlig, snakke svært raskt med et mylder av ideer og iblant kraftig irritabilitet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker ADASUVE**

##### **Bruk ikke ADASUVE dersom:**

- du er allergisk overfor loksapin eller amoksapin
- du har symptomer på hvesende pust eller andpustenhet
- du har lungeproblemer som astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (som legen din kan ha kalt "kols").

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Legen eller sykepleieren vil snakke med deg før du bruker ADASUVE og bestemme om det passer for deg.

- ADASUVE kan forårsake innsnevring av luftveiene (bronkospasme) slik at du får hvesende pust, hoste, en følelse av tetthet i brystet eller blir andpusten. Dette kan vanligvis skje innen 25 minutter etter bruk.

- Nevroleptisk malignt syndrom (NMS) er et sett med symptomer som kan oppstå hvis du tar antipsykotiske legemidler. Disse symptomene kan være høy feber, stive muskler, uregelmessig eller rask hjerterytme eller puls. NMS kan forårsake dødsfall. Ikke bruk ADASUVE igjen hvis du får NMS.
- Antipsykotiske medisiner som ADASUVE kan forårsake bevegelser som du kanskje ikke kan kontrollere, for eksempel at du gjør grimaser, stikker ut tungen, smatter eller snurper leppene, blunker raskt eller flytter beina, armene eller fingrene raskt. Det kan hende du må avbryte behandlingen med ADASUVE hvis dette skjer. ADASUVE bør brukes med forsiktighet hos pasienter som er beruset eller deliriske.

Før behandling med ADASUVE må du si fra til legen eller sykepleieren hvis du:

- har eller har hatt pusteproblemer som astma eller andre kroniske lungesykdommer som kronisk bronkitt eller emfysem
- har eller har hatt hjerteproblemer eller slag
- har eller har hatt lavt eller høyt blodtrykk
- har eller har hatt anfall (kramper)
- har eller har hatt glaukom (økt trykk i øyet)
- har eller har hatt urinretensjon (ufullstendig tømming av blæren)
- allerede har brukt ADASUVE og fått symptomer på hvesende pust eller andpustenhet
- har hatt muskel- eller øyebevegelser du ikke kan kontrollere, mangel på koordinasjon, vedvarende muskelsammentrekning eller en følelse av uro eller manglende evne til å sitte stille
- er en eldre person med demens (tap av hukommelse og andre mentale evner)

## **Barn og ungdom**

ADASUVE er ikke beregnet for bruk til barn og unge under 18 år.

## **Andre legemidler og ADASUVE**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, blant annet:

- adrenalin
- legemidler for å behandle et pusteproblem
- legemidler som kan sette deg i fare for å få krampeanfall (for eksempel klozapin, trisykliske legemidler eller SSRI, tramadol, meflokin)
- legemidler for å behandle Parkinson
- lorazepam eller andre sentraltvirkende legemidler (til behandling av angst, depresjon, smerter eller søvnvansker) eller andre legemidler som forårsaker søvnighet
- ulovlige rusmidler
- legemidler som fluvoksamin, propranolol og enoksacin og andre legemidler som hemmer et leverenzym som kalles "CYP450 1A2"
- legemidler for å behandle schizofreni, depresjon eller smerter siden du kan være mer utsatt for krampeanfall

Bruk av ADASUVE og adrenalin samtidig kan føre til blodtrykksfall.

## **Inntak av ADASUVE sammen med alkohol**

Da ADASUVE påvirker nervesystemet, skal alkohol unngås ved bruk av ADASUVE.

## **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke amme i en periode på 48 timer etter at du har fått ADASUVE, og du bør kaste melk som er produsert i mellomtiden.

De følgende symptomene kan forekomme hos nyfødte spedbarn fra mødre som har brukt antipsykotiske legemidler gjentatte ganger i de tre siste månedene av svangerskapet: skjjelving, muskelstivhet og/eller -svakhet, søvnighet, uro, pustevansker og sugeproblemer. Hvis barnet ditt får ett eller flere av disse symptomene, kan det hende at du må kontakte lege.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner etter at du har tatt ADASUVE, før du vet hvordan ADASUVE påvirker deg, siden svimmelhet, døsigheit og søvnighet er rapportert som mulige bivirkninger av ADASUVE.

## **3. Hvordan du bruker ADASUVE**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen er 9,1 mg. Etter 2 timer kan legen forskrive en dose til etter nøye vurdering av tilstanden din. Dosen kan reduseres til 4,5 mg hvis legen mener at dette er en mer passende dose for å behandle din tilstand.

Du skal alltid ta ADASUVE under oppsyn av lege eller sykepleier.

ADASUVE er til inhalasjonsbruk. Når legen eller sykepleieren har klargjort ADASUVE for bruk, vil du bli bedt om å ta inhalatoren i hånden, puste ut og deretter sette munnstykket i munnen, puste inn legemidlet gjennom inhalatoren og deretter holde pusten et øyeblikk.

## **Dersom du tar for mye av ADASUVE**

Hvis du er bekymret for at du får mer ADASUVE enn det du mener er nødvendig, må du si fra til legen eller sykepleieren. Pasienter som har fått mer ADASUVE enn de skal, kan oppleve ett eller flere av følgende symptomer: ekstrem tretthet eller søvnighet, pustevansker, lavt blodtrykk, halsirritasjon eller vond smak i munnen, ukontrollerte muskel- eller øyebevegelser.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du får noen av følgende bivirkninger, må du si fra til legen omgående og slutte å ta dette legemidlet:

- pustesyntomer som hvesende pust, hoste, andpustenhet eller tetthet i brystet, siden dette kan bety at legemidlet irriterer luftveiene (mindre vanlig med mindre du har astma ellerkols)
- svimmelhet eller besvimelse, siden dette kan bety at legemidlet senker blodtrykket ditt (mindre vanlig)
- forverret uro eller forvirring, spesielt kombinert med feber eller muskelstivhet (sjelden). Dette kan være forbundet med en alvorlig tilstand kalt nevroleptisk malignt syndrom (NMS)



**Kontakt også lege hvis du har en eller flere av følgende bivirkninger, som også kan forekomme med andre typer av dette legemidlet:**

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): vond smak i munnen eller søvnighet.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, halsirritasjon, munntørrehet eller tretthet.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): ukontrollerte muskel- eller øyebevegelser, manglende koordinasjon, vedvarende muskelsammentrekninger eller rastløshet eller manglende evne til å sitte stille.

Ytterligere bivirkninger som er relatert til langvarig oral bruk av loksapin og som kan være relevante for ADASUVE inkluderer besvimelse ved oppreisning, økt hjerterytme, økt blodtrykk, tåkesyn, tørre øyne og redusert vannlating.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer ADASUVE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke ADASUVE etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar legemidlet i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke bruk ADASUVE hvis posen er åpen eller skadet, eller dersom legemidlet viser tegn på fysisk skade.

Legemidler skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av ADASUVE**

Virkestoffet er loksapin. Hver ADASUVE-enkeltdoseinhalator inneholder 5 mg loksapin og frigir 4,5 mg loksapin.

### **Hvordan ADASUVE ser ut og innholdet i pakningen**

ADASUVE 4,5 mg inhalasjonspulver, dosedispensert, består av en hvit enkeltdoseinhalator av plast som inneholder loksapin. Hver inhalator er pakket i en forseglet foliepose. ADASUVE 4,5 mg leveres i en eske med 1 eller 5 enkeltdoseinhalator.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **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 AG  
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**

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

### **România**

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

**Ireland**

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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

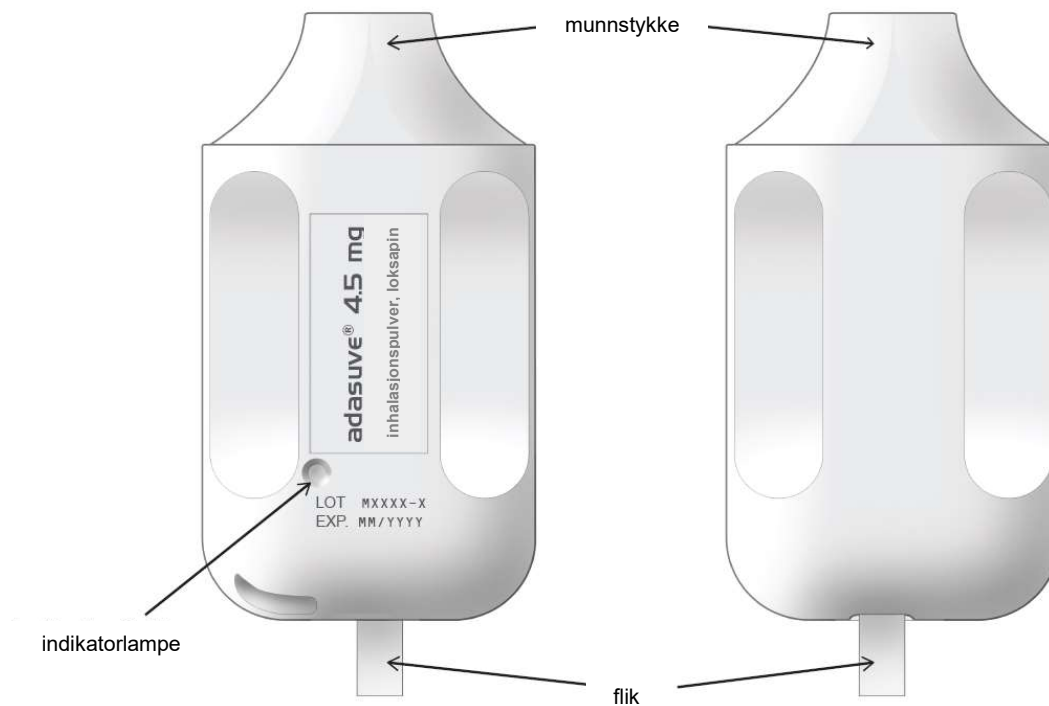
**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Les alle instruksjoner før bruk. Du finner mer informasjon i preparatomtalen.

**Bli kjent med ADASUVE:** Bildene nedenfor viser hovedegenskapene til ADASUVE.



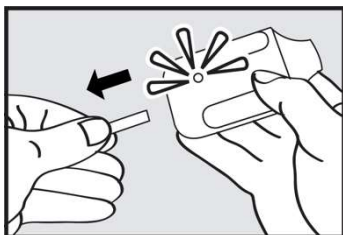
- ADASUVE leveres i en forseglet pose.
- Når ADASUVE tas ut av posen, slukkes indikatorlampen.
- Indikatorlampen tennes (grønt) når fliken trekkes ut. Inhalatoren er deretter klar til bruk.
- Indikatorlampen slukkes igjen automatisk når legemidlet inhaleres.

Les følgende fem trinn før ADASUVE administreres til en pasient.



### 1. Åpne posen

**Ikke åpne posen før du er klart til å ta legemidlet i bruk.** Riv opp folieposen og ta inhalatoren ut av emballasjen.

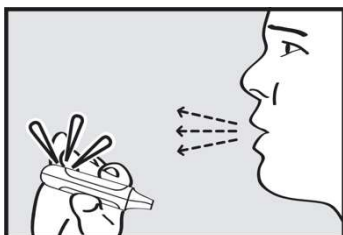


### 2. Trekk i fliken

Trekk plastfliken bestemt ut fra baksiden av inhalatoren. Den grønne lampen tennes, som angir at inhalatoren er klar til bruk.

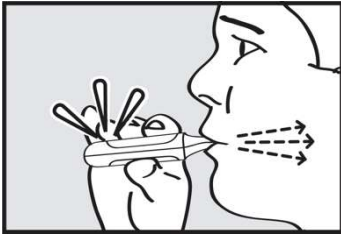
**Skal brukes innen 15 minutter etter at fliken er fjernet (eller til den grønne lampen slukkes), for å hindre at inhalatoren deaktiveres automatisk.**

**Be pasienten om å:**



### 3. Puste ut

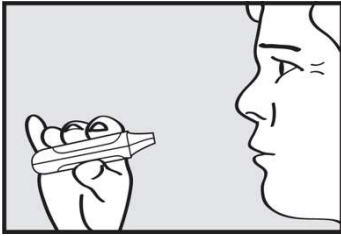
Hold inhalatoren unna munnen og pust helt ut for å tømme lungene.



#### 4. Puste inn

Pust inn gjennom munnstykket med et jevnt, dypt åndedrag.

**VIKTIG: Kontroller at den grønne lampen slukkes etter at pasienten har pustet inn.**



#### 5. Holde pusten

Ta munnstykket ut av munnen og hold pusten et øyeblikk.

**MERK:** Hvis det grønne lyset fortsatt er tent når pasienten har pustet inn, må du be pasienten om å gjenta trinn 3 til 5.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **ADASUVE 9,1 mg inhalasjonspulver, dosedispensert** loksapin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ADASUVE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADASUVE
3. Hvordan du bruker ADASUVE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADASUVE
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### **1. Hva ADASUVE er og hva det brukes mot**

ADASUVE inneholder virkestoffet loksapin, som tilhører en gruppe legemidler som kalles antipsykotika. ADASUVE virker ved å blokkere visse kjemikalier i hjernen (nevrottransmittere) som dopamin og serotonin og dermed forårsaker beroligende effekt og lindrer aggressiv atferd.

ADASUVE brukes til å behandle akutte symptomer på lett til moderat urosom kan oppstå hos voksne pasienter som har schizofreni eller bipolar lidelse. Dette er sykdommer som karakteriseres av symptomer som for eksempel:

- (Schizofreni) Å høre, se eller føle ting som ikke er der, mistenksomhet, vrangforestillinger, usammenhengende tale og oppførsel og følelsesmessig likegyldighet. Personer med denne lidelsen kan også føle seg deprimerede, skyldige, engstelige eller anspente.
- (Bipolar lidelse) Å føle seg "høy", ha overflødige mengder energi, trenge mye mindre søvn enn vanlig, snakke svært raskt med et mylder av ideer og iblant kraftig irritabilitet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker ADASUVE**

##### **Bruk ikke ADASUVE dersom:**

- du er allergisk overfor loksapin eller amoksapin
- du har symptomer på hvesende pust eller andpustenhet
- du har lungeproblemer som astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (som legen din kan ha kalt "kols").

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Legen eller sykepleieren vil snakke med deg før du bruker ADASUVE og bestemme om det passer for deg.

- ADASUVE kan forårsake innsnevring av luftveiene (bronkospasme) slik at du får hvesende pust, hoste, en følelse av tetthet i brystet eller blir andpusten. Dette kan vanligvis skje innen 25 minutter etter bruk.

- Nevroleptisk malignt syndrom (NMS) er et sett med symptomer som kan oppstå hvis du tar antipsykotiske legemidler. Disse symptomene kan være høy feber, stive muskler, uregelmessig eller rask hjerterytme eller puls. NMS kan forårsake dødsfall. Ikke bruk ADASUVE igjen hvis du får NMS.
- Antipsykotiske medisiner som ADASUVE kan forårsake bevegelser som du kanskje ikke kan kontrollere, for eksempel at du gjør grimaser, stikker ut tungen, smatter eller snurper leppene, blunker raskt eller flytter beina, armene eller fingrene raskt. Det kan hende du må avbryte behandlingen med ADASUVE hvis dette skjer. ADASUVE bør brukes med forsiktighet hos pasienter som er beruset eller deliriske.

Før behandling med ADASUVE må du si fra til legen eller sykepleieren hvis du:

- har eller har hatt pusteproblemer som astma eller andre kroniske lungesykdommer som kronisk bronkitt eller emfysem
- har eller har hatt hjerteproblemer eller slag
- har eller har hatt lavt eller høyt blodtrykk
- har eller har hatt anfall (kramper)
- har eller har hatt glaukom (økt trykk i øyet)
- har eller har hatt urinretensjon (ufullstendig tømming av blæren)
- allerede har brukt ADASUVE og fått symptomer på hvesende pust eller andpustenhet
- har hatt muskel- eller øyebevegelser du ikke kan kontrollere, mangel på koordinasjon, vedvarende muskelsammentrekning eller en følelse av uro eller manglende evne til å sitte stille
- er en eldre person med demens (tap av hukommelse og andre mentale evner)

## **Barn og ungdom**

ADASUVE er ikke beregnet for bruk til barn og unge under 18 år.

## **Andre legemidler og ADASUVE**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, blant annet:

- adrenalin
- legemidler for å behandle et pusteproblem
- legemidler som kan sette deg i fare for å få krampeanfall (for eksempel klozapin, trisykliske legemidler eller SSRI, tramadol, meflokin)
- legemidler for å behandle Parkinson
- lorazepam eller andre sentraltvirkende legemidler (til behandling av angst, depresjon, smerter eller søvnvansker) eller andre legemidler som forårsaker søvnighet
- ulovlige rusmidler
- legemidler som fluvoksamin, propranolol og enoksacin og andre legemidler som hemmer et leverenzym som kalles "CYP450 1A2"
- legemidler for å behandle schizofreni, depresjon eller smerter siden du kan være mer utsatt for krampeanfall

Bruk av ADASUVE og adrenalin samtidig kan føre til blodtrykksfall.

## **Inntak av ADASUVE sammen med alkohol**

Da ADASUVE påvirker nervesystemet, skal alkohol unngås ved bruk av ADASUVE.

## **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du bør ikke amme i en periode på 48 timer etter at du har fått ADASUVE, og du bør kaste melk som er produsert i mellomtiden.

De følgende symptomene kan forekomme hos nyfødte spedbarn fra mødre som har brukt antipsykotiske legemidler gjentatte ganger i de tre siste månedene av svangerskapet: skjelving, muskelstivhet og/eller -svakhet, søvnighet, uro, pustevansker og sugeproblemer. Hvis barnet ditt får ett eller flere av disse symptomene, kan det hende at du må kontakte lege.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner etter at du har tatt ADASUVE, før du vet hvordan ADASUVE påvirker deg, siden svimmelhet, døsigheit og søvnighet er rapportert som mulige bivirkninger av ADASUVE.

### **3. Hvordan du bruker ADASUVE**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege eller sykepleier hvis du er usikker.

Den anbefalte startdosen er 9,1 mg. Etter 2 timer kan legen forskrive en dose til etter nøye vurdering av tilstanden din. Dosen kan reduseres til 4,5 mg hvis legen mener at dette er en mer passende dose for å behandle din tilstand.

Du skal alltid ta ADASUVE under oppsyn av lege eller sykepleier.

ADASUVE er til inhalasjonsbruk. Når legen eller sykepleieren har klargjort ADASUVE for til bruk, vil du bli bedt om å ta inhalatoren i hånden, puste ut og deretter sette munnstykket i munnen, puste inn legemidlet gjennom inhalatoren og deretter holde pusten et øyeblikk.

### **Dersom du tar for mye av ADASUVE**

Hvis du er bekymret for at du får mer ADASUVE enn det du mener er nødvendig, må du si fra til legen eller sykepleieren. Pasienter som har fått mer ADASUVE enn de skal, kan oppleve ett eller flere av følgende symptomer: ekstrem tretthet eller søvnighet, pustevansker, lavt blodtrykk, halsirritasjon eller vond smak i munnen, ukontrollerte muskel- eller øyebevegelser.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noenspørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du får noen av følgende bivirkninger, må du si fra til legen omgående og slutte å ta dette legemidlet:

- pustesyntomer som hvesende pust, hoste, andpustenhet eller tetthet i brystet, siden dette kan bety at legemidlet irriterer luftveiene (mindre vanlig med mindre du har astma ellerkols)
- svimmelhet eller besvimelse, siden dette kan bety at legemidlet senker blodtrykket ditt (mindre vanlig)
- forverret uro eller forvirring, spesielt kombinert med feber eller muskelstivhet (sjelden). Dette kan være forbundet med en alvorlig tilstand kalt nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

**Kontakt også lege hvis du har en eller flere av følgende bivirkninger, som også kan forekomme med andre typer av dette legemidlet:**



**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): vond smak i munnen eller søvnighet.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): svimmelhet, halsirritasjon, munntørrehet eller tretthet.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): ukontrollerte muskel- eller øyebevegelser, manglende koordinasjon, vedvarende muskelsammentrekninger eller rastløshet eller manglende evne til å sitte stille.

Ytterligere bivirkninger som er relatert til langvarig oral bruk av loksapin, og som kan være relevante for ADASUVE, inkluderer besvimelse ved oppreisning, økt hjerterytme, økt blodtrykk, tåkesyn, tørre øyne og redusert vannlating.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer ADASUVE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke ADASUVE etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar legemidlet i originalposen til det er klart til bruk, for å beskytte mot lys og fuktighet.

Ikke bruk ADASUVE hvis posen er åpen eller skadet, eller dersom legemidlet viser tegn på fysisk skade.

Legemidler skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av ADASUVE**

Virkestoffet er loksapin. Hver ADASUVE-enkelt-doseinhalator inneholder 10 mg loksapin og frigir 9,1 mg loksapin.

### **Hvordan ADASUVE ser ut og innholdet i pakningen**

ADASUVE 9,1 mg inhalasjonspulver, dosedispensert, består av en hvit enkelt-doseinhalator av plast som inneholder loksapin. Hver inhalator er pakket i en forseglet foliepose. ADASUVE 9,1 mg leveres i en eske med 1 eller 5 enkelt-doseinhalator.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **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**

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

#### **România**

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

**Ireland**

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

**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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +421902 56633331 5502271

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

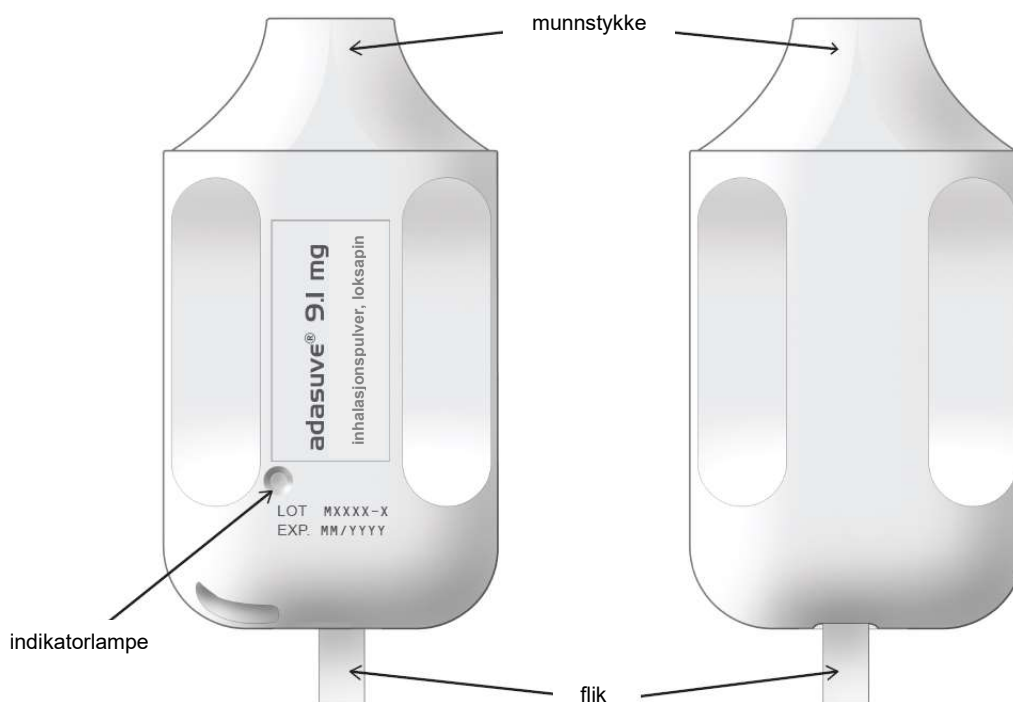
**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Les alle instruksjoner før bruk. Du finner mer informasjon i preparatomtalen.

**Bli kjent med ADASUVE:** Bildene nedenfor viser hovedegenskapene til ADASUVE.



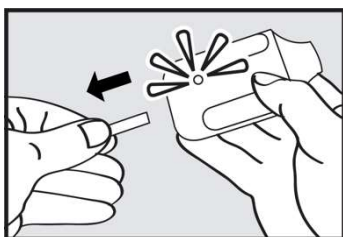
- ADASUVE leveres i en forseglet pose.
- Når ADASUVE tas ut av posen, slukkes indikatorlampen.
- Indikatorlampen tennes (grønt) når fliken trekkes ut. Inhalatoren er deretter klar til bruk.
- Indikatorlampen slukkes igjen automatisk når legemidlet inhaleres.

Les følgende fem trinn før ADASUVE administreres til en pasient.



### 1. Åpne posen

**Ikke åpne posen før du er klart til å ta legemidlet i bruk.** Riv opp folieposen og ta inhalatoren ut av emballasjen.

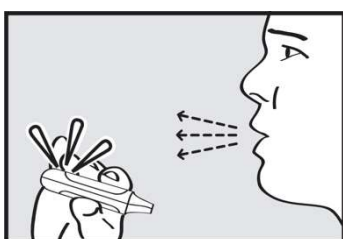


### 2. Trekk i fliken

Trekk plastfliken bestemt ut fra baksiden av inhalatoren. Den grønne lampen tennes, som angir at inhalatoren er klar til bruk.

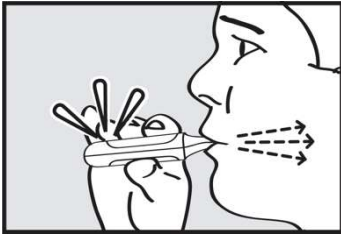
**Skal brukes innen 15 minutter etter at fliken er fjernet (eller til den grønne lampen slukkes), for å hindre at inhalatoren deaktiveres automatisk.**

**Be pasienten om å:**



### 3. Puste ut

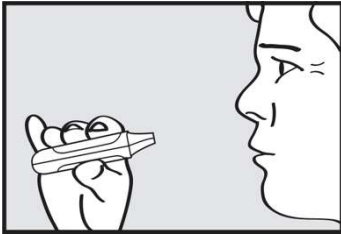
Hold inhalatoren unna munnen og pust helt ut for å tømme lungene.



#### 4. Puste inn

Pust inn gjennom munnstykket med et jevnt, dypt åndedrag.

**VIKTIG: Kontroller at den grønne lampen slukkes etter at pasienten har pustet inn.**



#### 5. Holde pusten

Ta munnstykket ut av munnen og hold pusten et øyeblikk.

**MERK:** Hvis det grønne lyset fortsatt er tent når pasienten har pustet inn, må du be pasienten om å gjenta trinn 3 til 5.