

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADASUVE 4,5 mg poudre pour inhalation en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque inhalateur unidose contient 5 mg de loxapine et délivre 4,5 mg de loxapine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose (poudre pour inhalation).

Dispositif blanc avec embout buccal à l'une des extrémités et une languette à tirer dépassant à l'autre extrémité.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ADASUVE est indiqué pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë.

4.2 Posologie et mode d'administration

ADASUVE doit être administré en milieu hospitalier et sous la surveillance d'un professionnel de santé. Les patients doivent être surveillés la première heure suivant la prise après chaque dose afin de détecter les signes et les symptômes de bronchospasme.

Un traitement par un médicament bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide doit être disponible pour traiter d'éventuels effets secondaires respiratoires graves (bronchospasme).

Posologie

La dose initiale recommandée d'ADASUVE est de 9,1 mg. Cette dose ne pouvant pas être délivrée avec cette présentation (ADASUVE 4,5 mg), la présentation ADASUVE 9,1 mg doit être utilisée pour administrer la dose initiale. Une seconde dose peut être administrée après 2 heures, si nécessaire. Il ne faut pas administrer plus de deux doses.

Une dose plus faible de 4,5 mg peut être administrée, si la dose de 9,1 mg n'a pas été tolérée précédemment par le patient ou si le médecin décide qu'une dose plus faible est plus adaptée.

Personnes âgées

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ADASUVE n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 65 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

ADASUVE n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ADASUVE n'ont pas été établies chez les enfants (âgés de moins de 18 ans). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Utilisation par inhalation. Le produit est conditionné dans une poche scellée. Avant son utilisation, le produit sera retiré de la poche. Une fois que la languette à tirer est retirée, un voyant vert s'allume, indiquant que le produit est prêt à être utilisé (NOTE : le produit doit être utilisé dans les 15 minutes qui suivent le retrait de la languette). Le médicament est délivré par inhalation à travers l'embout buccal, le patient prenant une inspiration régulière et profonde. À la fin de l'inhalation, le patient retire l'embout buccal de la bouche et retient sa respiration pendant un court instant. Le médicament a été délivré lorsque le voyant vert s'éteint. L'extérieur du dispositif peut s'échauffer pendant l'utilisation. Cela est normal.

Pour des instructions complètes concernant la façon d'utiliser ADASUVE, voir les informations du paragraphe destiné aux professionnels de santé figurant dans la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'amoxapine.

Patients présentant des signes ou symptômes respiratoires aigus (par ex. une respiration sifflante) ou une maladie active des voies aériennes (comme les patients souffrant d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO] (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un usage correct de l'inhalateur d'ADASUVE est important pour une administration de la totalité de la dose de loxapine.

Les professionnels de santé doivent s'assurer que le patient utilisera l'inhalateur correctement.

L'efficacité d'ADASUVE peut être limitée lorsque les patients prennent simultanément d'autres médicaments, en particulier d'autres antipsychotiques.

Bronchospasme

Des bronchospasmes ont été rapportés après l'administration d'ADASUVE, en particulier chez des patients asthmatiques ou atteints de BPCO, et généralement dans les 25 minutes suivant l'administration (voir rubrique 4.8). Par conséquent, ADASUVE est contre-indiqué chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO ainsi que chez les patients présentant des signes/symptômes respiratoires aigus (par exemple, une respiration sifflante) (voir rubrique 4.3). ADASUVE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'autres formes de maladies pulmonaires. Il est recommandé d'observer les patients au cours de la première heure pour détecter les signes et symptômes de bronchospasme après l'administration d'ADASUVE.

Chez les patients susceptibles de développer un bronchospasme, un traitement par un bronchodilatateur bêta-agoniste à courte durée d'action, par exemple le salbutamol, doit être envisagé (voir rubriques 4.2 et 4.8).

ADASUVE ne doit pas être re-administré aux patients qui développent des signes ou symptômes respiratoires de quelque nature que ce soit (voir rubrique 4.3).

Hypoventilation

Compte tenu des principaux effets de la loxapine sur le système nerveux central (SNC), ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des problèmes respiratoires, comme les patients hypovigilants ou présentant une dépression du SNC due à l'alcool ou à d'autres médicaments agissant sur le SNC, tels que les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. (voir rubrique 4.5).

Patients âgés souffrant de psychose liée à une démence

ADASUVE n'a pas été étudié chez des patients âgés, y compris ceux souffrant de psychose liée à une démence. Des études cliniques menées avec des médicaments antipsychotiques tant atypiques que conventionnels ont démontré que les patients âgés souffrant de psychose liée à une démence présentent un risque accru de décès, comparé à celui des patients sous placebo. ADASUVE n'est pas indiqué dans le traitement des patients souffrant de psychose liée à une démence.

Symptômes extrapyramidaux

Des symptômes extrapyramidaux (notamment une dystonie aiguë) sont des effets de classe connus avec les antipsychotiques. ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents connus de symptômes extrapyramidaux.

Dyskinésie tardive

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par la loxapine, il convient d'envisager l'interruption du traitement. Ces symptômes peuvent s'aggraver temporairement ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Les manifestations cliniques du SMN sont une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération des facultés mentales et des signes d'instabilité du système neuro-végétatif (pression artérielle ou pouls irrégulier, tachycardie, hypersudation et trouble du rythme cardiaque). D'autres signes peuvent inclure une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes et symptômes indiquant un SMN ou présente une forte fièvre inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, ADASUVE doit être interrompu.

Hypotension

Une hypotension légère a été rapportée dans des essais de courte durée (de 24 heures) contrôlés contre placebo, menés chez des patients agités ayant reçu ADASUVE. Si un traitement vasopresseur est nécessaire, la noradrénaline ou la phényléphrine sera utilisée de préférence. L'adrénaline ne doit pas être utilisée, car une stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques peut aggraver l'hypotension dans le contexte d'un blocage partiel des récepteurs alpha-adrénergiques induit par la loxapine (voir rubrique 4.5).

Maladies cardiovasculaires

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'ADASUVE chez les patients présentant des affections cardiovasculaires sous-jacentes. ADASUVE n'est pas recommandé dans les populations de patients présentant une affection cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), cérébrovasculaire ou états prédisposant les patients à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs).

Intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT cliniquement significatif ne semble pas être associé à une dose unique ou répétée d'ADASUVE. Il convient d'être prudent lorsqu'ADASUVE est administré chez des patients présentant une affection cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Le risque potentiel d'allongement de l'intervalle QTc dû à l'interaction avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc est inconnu.

Crises d'épilepsie / convulsions

La loxapine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, car elle abaisse le seuil épiléptogène. Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients sous loxapine orale à des niveaux de dose antipsychotiques et peuvent survenir chez les patients épileptiques même lorsque le traitement médicamenteux anticonvulsivant de routine est maintenu (voir rubrique 4.5).

Activité anticholinergique

En raison de son action anticholinergique, ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome ou un risque de rétention urinaire, en particulier en cas d'administration concomitante d'un médicament antiparkinsonien de type anticholinergique.

Intoxication ou maladie physique (délire)

La sécurité et l'efficacité d'ADASUVE n'ont pas été évaluées chez des patients dont l'agitation est due à une intoxication ou à une maladie physique (délire). ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une intoxication ou souffrant de délire (voir rubrique 4.5).

Effets indésirables cutanés graves (EICG)

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatal, ont été rapportés en relation avec des produits à base de loxapine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de DRESS et surveillés de près pour les réactions cutanées. Si le patient a développé un DRESS lors de l'utilisation de la loxapine, le traitement avec des produits à base de loxapine ne doit pas être repris.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une administration concomitante de benzodiazépines ou d'autres sédatifs hypnotiques ou de dépresseurs respiratoires peut être associée à une sédation excessive et à une dépression ou insuffisance respiratoire. Si un traitement par benzodiazépine est jugé nécessaire en plus de la loxapine, les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes d'une sédation excessive et d'une hypotension orthostatique.

Une étude associant de la loxapine en inhalation combinée à du lorazepam 1mg en intramusculaire n'a montré aucun effet significatif sur la fréquence respiratoire, l'oxymétrie du pouls, la pression artérielle ou la fréquence cardiaque par comparaison aux médicaments utilisés seuls. Des doses plus élevées de lorazepam n'ont pas été étudiées. Les effets de cette association sur la sédation semblent s'additionner.

Capacité d'ADASUVE à interagir avec d'autres médicaments

Il n'est pas attendu que la loxapine produise d'importantes interactions pharmacocinétiques avec des médicaments qui sont métabolisés par des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450) ou diphosphoglucuronosyl transférase (UGTs).

La prudence est recommandée en cas d'association de la loxapine avec d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, comme par exemple les phénothiazines ou les butyrophénones, la clozapine, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le tramadol, la méfloquine (voir rubrique 4.4).

Des études *in vitro* ont indiqué que la loxapine n'était pas un substrat pour la glycoprotéine P (gp-P), mais qu'elle inhibe la gp-P. Aux concentrations thérapeutiques, il n'est toutefois pas attendu qu'elle entraîne une inhibition cliniquement significative du transport par la gp-P d'autres médicaments.

Compte tenu des effets primaires de la loxapine sur le SNC, ADASUVE doit être utilisé avec prudence en association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale, tels que les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. L'utilisation de la loxapine chez les patients présentant une intoxication alcoolique ou médicamenteuse (par des médicaments prescrits ou illicites) n'a pas été évaluée. La loxapine peut provoquer une dépression respiratoire sévère si elle est associée avec d'autres déprimeurs du SNC (voir rubrique 4.4).

Effets potentiels d'autres médicaments sur ADASUVE

La loxapine est un substrat des mono-oxygénases contenant de la flavine (MOF) et de plusieurs isoenzymes du CYP450 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, le risque d'interactions métaboliques dues à un effet sur une isoforme donnée est limité. La prudence est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec d'autres médicaments, qui sont, soit des inhibiteurs, soit des inducteurs de ces enzymes, en particulier si le médicament concomitant est connu pour inhiber ou induire plusieurs des enzymes intervenant dans le métabolisme de la loxapine. Ces médicaments peuvent modifier l'efficacité et la sécurité d'ADASUVE de façon irrégulière. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine, énoxacine, propranolol et rofécoxib) doit être évitée si possible.

Adrénaline

La coadministration de la loxapine et de l'adrénaline peut aggraver l'hypotension (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les nouveau-nés exposés de façon répétée à des antipsychotiques au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les effets indésirables suivants ont été rapportés : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou trouble de l'alimentation. Il convient par conséquent d'envisager une surveillance des nouveau-nés. ADASUVE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'éventuel bénéfice justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'ampleur de l'excrétion de la loxapine ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Cependant, il a été montré que la loxapine et ses métabolites passent dans le lait de chiennes allaitantes. Il convient de conseiller aux patientes de ne pas allaiter pendant 48 heures après une administration de loxapine et de jeter le lait produit pendant cette période.

Fertilité

Aucune donnée spécifique de l'effet de la loxapine sur la fécondité chez l'homme n'est disponible, mais il est connu qu'un traitement de longue durée par des antipsychotiques peut entraîner une perte de la libido et une aménorrhée. Des effets sur la reproduction ont été observés chez des rats femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ADASUVE a une influence importante sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. En raison de la possibilité de sédation/somnolence, de fatigue ou de sensation vertigineuse, les patients ne doivent pas utiliser des machines dangereuses, y compris des véhicules à moteur, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que la loxapine n'a pas eu d'effets indésirables sur eux (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables à partir de données d'études cliniques est fondée sur deux essais cliniques de phase III et un essai de phase IIA de courte durée (de 24 heures), contrôlés contre placebo et incluant 524 patients adultes dans un état d'agitation associé à la schizophrénie ou au trouble bipolaire.

Dans ces études, le bronchospasme a rarement été signalé. Néanmoins, dans certains essais cliniques de sécurité de phase I menés sur des sujets souffrant d'asthme ou de BPCO, le bronchospasme a été fréquemment signalé et a souvent nécessité un traitement par un bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide. Par conséquent, ADASUVE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme, de BPCO ou d'une autre maladie active des voies respiratoires (voir rubrique 4.3).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par ADASUVE étaient les suivants : dysgueusie, sédation/somnolence et sensation vertigineuse (cette dernière était plus fréquente après le traitement par le placebo qu'après traitement par la loxapine).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables énumérées ci-dessous sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$).

Tableau 1: Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA
Affections du système nerveux Très fréquent : sédation/somnolence Fréquent : sensation vertigineuse Peu fréquent : dystonie, dyskinésie, oculogyration, tremblements, akathisie/agitation
Affections vasculaires Peu fréquent : hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : irritation de la gorge Peu fréquent : bronchospasme (y compris essoufflement)
Affections gastro-intestinales Très fréquent : dysgueusie Fréquent : sécheresse buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : fatigue

Description de certains effets indésirables

Bronchospasme

Dans des essais contrôlés contre placebo de courte durée (de 24 heures), menés chez des patients dans un état d'agitation associé à la schizophrénie ou au trouble bipolaire, sans maladie active des voies aériennes, les cas de bronchospasme et les éventuels symptômes de bronchospasme (incluant les signalements de respiration sifflante, d'essoufflement ou de toux) étaient peu fréquents chez les patients traités par ADASUVE. Cependant, dans des essais cliniques contrôlés contre placebo, incluant des sujets souffrant d'asthme persistant léger à modéré ou de BPCO modérée à sévère, des effets indésirables de bronchospasme ont été rapportés très fréquemment. La majorité de ces événements sont survenus dans les 25 minutes après la prise de la dose, étaient de sévérité légère à modérée et ont pu être soulagés par un bronchodilatateur administré par inhalation.

Effets indésirables observés lors d'une utilisation chronique de loxapine par voie orale

Lors de l'administration chronique de loxapine par voie orale, les effets indésirables rapportés étaient les suivants : sédation et somnolence ; symptômes extrapyramidaux (par exemple, tremblements, akathisie, rigidité et dystonie) ; effets cardiovasculaires (tels que tachycardie, hypotension, hypertension, hypotension orthostatique, sensation vertigineuse et syncope) ; effets anticholinergiques (par exemple, sécheresse oculaire, vision trouble et rétention urinaire).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage avec ADASUVE n'a été signalé dans les études cliniques.

Symptômes

En cas de surdosage accidentel, les signes et symptômes dépendront du nombre d'unités prises et de la tolérance individuelle du patient. Comme le laisse prévoir les effets pharmacologiques de la loxapine, les résultats cliniques peuvent se situer entre une dépression légère du SNC et du système cardiovasculaire et une hypotension profonde, une dépression respiratoire et une perte de connaissance (voir rubrique 4.4). Il convient de garder à l'esprit la possibilité d'une survenue de symptômes extrapyramidaux et/ou de crises épileptiques convulsives. Il a également été rapporté une insuffisance rénale après un surdosage à la loxapine orale.

Conduite à tenir

Le traitement du surdosage est essentiellement symptomatique et de soutien. Une hypotension sévère est susceptible de survenir en réponse à l'administration de noradrénaline ou de phényléphrine. L'adrénaline ne doit pas être utilisée, car son administration à un patient présentant un blocage adrénergique partiel peut aggraver l'hypotension (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les réactions extrapyramidales sévères doivent être traitées par des agents anticholinergiques antiparkinsoniens ou par le chlorhydrate de diphénhydramine et un traitement anticonvulsivant doit être mis en place, selon l'indication. Des mesures additionnelles consistent en un apport d'oxygène et de liquides intraveineux.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, antipsychotiques; code ATC: N05AH01

L'efficacité de la loxapine résulterait d'un antagonisme de forte affinité avec les récepteurs D2 de la dopamine et 5-HT_{2A} de la sérotonine. La loxapine se fixe sur les récepteurs noradrénergiques,

histaminergiques et cholinergiques et son interaction avec ces systèmes peut moduler ses différents effets pharmacologiques.

Des modifications du niveau d'excitabilité des régions sous-corticales inhibitrices ont été observées chez plusieurs espèces animales, associées à des effets calmants et une suppression du comportement agressif.

Efficacité clinique

Dans les deux études de phase III, ont été inclus des patients présentant un état d'agitation aiguë, d'intensité au moins modérée (score supérieur ou égal à 14 sur l'échelle des syndromes positifs et négatifs - item excitation (PANSS-EC, *Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component*) : contrôle faible des impulsions, tension, hostilité, absence de coopération et excitation). Pour être inclus dans l'étude 004-301, un diagnostic de schizophrénie était requis, et celui de trouble bipolaire (épisode maniaque ou mixte en cours) pour l'inclusion dans l'étude 004-302. Les patients présentaient une maladie psychiatrique significative et de longue date [(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4^{ème} édition [DSM-IV]), définie sur la base du nombre d'années écoulées depuis le diagnostic et celui d'hospitalisations antérieures. Les patients ont été randomisés en trois groupes : placebo, ADASUVE 4,5 mg et ADASUVE 9,1 mg.

L'âge moyen des patients randomisés était de 43,1 ans dans l'étude 004-301 et de 40,8 ans dans l'étude 004-302 : les jeunes adultes (18 à 25 ans) étaient faiblement représentés (7,3 %) dans les deux essais. Dans l'étude portant sur la schizophrénie, les femmes étaient faiblement représentées (26,5 %) et dans l'étude 004-302, environ la moitié des patients étaient des hommes (49,7 %). Près de 35 % des patients souffrant de schizophrénie prenaient un traitement concomitant à base d'antipsychotiques au moment de la prise du médicament, tandis qu'environ 13 % des patients atteints de trouble bipolaire prenaient ce type de médicaments. La majorité des patients inclus dans les deux études de phase III étaient des fumeurs, environ 82 % des patients souffrant de schizophrénie et 74 % atteints de trouble bipolaire fumaient au moment des études.

Après la première dose, il a été administré une seconde dose au moins deux heures plus tard si l'agitation n'était pas suffisamment atténuée. Une troisième dose a été administrée, si nécessaire, au moins 4 heures après la seconde dose. Un traitement de secours (lorazépam par voie intramusculaire) a été administré lorsque cela s'est révélé nécessaire. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation du score EC en valeur absolue par rapport au score initial, 2 heures après la prise de la dose 1, pour les deux doses d'ADASUVE en comparaison avec celle obtenue avec le placebo. Parmi les autres critères d'évaluation figuraient le score EC et le nombre de réponders d'après l'échelle d'évaluation de l'impression clinique globale de l'investigateur (CGI-I : *Clinical Global Impression – Improvement*) deux heures après la dose 1, ainsi que le nombre total de patients par groupe ayant reçu 1, 2 ou 3 doses du médicament évalué avec et sans traitement de secours. Les réponders ont été définis comme étant les patients présentant une diminution ≥ 40 % par rapport à leur état initial pour le score EC total ou les patients avec un score CGI-I de 1 (très fortement amélioré) ou 2 (fortement amélioré).

Une diminution de l'agitation était constatée 10 minutes après la dose 1 (période de la première évaluation), ainsi que lors de toutes les évaluations ultérieures durant la période d'évaluation de 24 heures, pour les deux dosages 4,5 mg et 9,1 mg, tant chez les patients souffrant de schizophrénie que chez ceux atteints de trouble bipolaire.

L'analyse des sous-populations (âge, race et sexe) n'a révélée de différence dans les réponses en fonction de ces facteurs.

Voir les principaux résultats dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats des études pivots d'efficacité : comparaisons entre ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg et le placebo

	Patients inclus dans l'étude	004-301 Schizophrénie			004-302 Trouble bipolaire		
	Traitement N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Variation du score EC	Valeur initiale	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Variation 2 heures après la prise de la dose	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	Ecart-type	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
Répondeurs EC	30 mn après la prise de la dose	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 h après la prise de la dose	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
Répondeurs CGI-I	% de répondeurs CGI-I	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
# Doses nécessaires	Une	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Deux	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Trois	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Traitement de secours	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

* = $p < 0,0001$ ⁺ = $p < 0,01$

Répondeurs EC = variation ≥ 40 % par rapport à l'EC initial ;

Répondeurs CGI-I = score de 1 (très fortement amélioré) ou 2 (fortement amélioré)

PBO = placebo

Dans une étude supportive de phase II à dose unique, incluant au total 129 patients souffrant de schizophrénie et de trouble schizo-affectif, la diminution du score EC après 2 heures était de - 5,0 pour le placebo, de - 6,7 pour ADASUVE 4,5 mg, et de - 8,6 ($p < 0,001$) pour ADASUVE 9,1 mg. Un traitement de secours a été administré respectivement à 32,6 %, 11,1 % et 14,6 % des patients.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADASUVE dans le sous-groupe de la population pédiatrique de la naissance à moins de 12 ans pour le traitement de la schizophrénie et dans le sous-groupe de la naissance à moins de 10 ans pour le traitement du trouble bipolaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADASUVE dans le sous-groupe de la population pédiatrique de 12 ans à moins de 18 ans pour le traitement de la schizophrénie et dans le sous-groupe de 10 ans à moins de 18 ans pour le trouble bipolaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'administration d'ADASUVE conduit à une absorption rapide de la loxapine avec un temps médian pour atteindre le pic de concentration plasmatique (T_{max}) de 2 minutes. L'exposition à la loxapine pendant les 2 premières heures après l'administration (ASC_{0-2h} , une mesure de l'exposition précoce, pertinente pour mesurer l'apparition de l'effet thérapeutique) était de 25,6 ng*h/ml pour la dose de 4,5 mg et de 66,7 ng*h/ml pour la dose de 9,1 mg chez les sujets sains.

Les paramètres pharmacocinétiques de la loxapine ont été déterminés chez des sujets sous traitement chronique et stable par un antipsychotique, après une administration répétée d'ADASUVE toutes les quatre heures pour un total de 3 doses (de 4,5 mg ou de 9,1 mg). Les pics moyens des concentrations plasmatiques étaient similaires après la première et la troisième dose d'ADASUVE, ce qui indique une accumulation minimale pendant l'intervalle de 4 heures entre les doses.

Distribution

La loxapine est rapidement éliminée du plasma et distribuée dans les tissus. Des études animales après administration orale suggèrent une distribution initiale préférentielle dans les poumons, le cerveau, la rate, le cœur et les reins. La loxapine est liée à 96,6 % à des protéines plasmatiques humaines.

Métabolisme

La loxapine est abondamment métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites multiples. La principale voie métabolique comprend une hydroxylation pour former la 8-hydroxy-loxapine et la 7-hydroxy-loxapine, une N-oxydation pour former la loxapine N-oxyde et une déméthylation pour former l'amoxapine. Pour ADASUVE, l'ordre d'apparition des métabolites observés chez l'homme (sur la base d'une exposition systémique) était le suivant : 8-hydroxy-loxapine >> loxapine N-oxyde > 7-hydroxy-loxapine > amoxapine, avec des taux plasmatiques de 8-hydroxy-loxapine similaires à ceux du composé parent. La 8-hydroxy-loxapine ne présente pas d'activité pharmacologique au niveau du récepteur D2, alors que le métabolite mineur, la 7-hydroxy-loxapine, a une forte affinité pour les récepteurs D2.

La loxapine est un substrat pour plusieurs isozymes du CYP450 ; des études *in vitro* ont démontré que la 7-hydroxy-loxapine est formée principalement par les CYP 3A4 et 2D6, la 8-hydroxy-loxapine est surtout formée par le CYP1A2, l'amoxapine est essentiellement formée par les CYP3A4, 2C19 et 2C8 et la loxapine N-oxyde par les MOF.

Le potentiel de loxapine et de ses métabolites (amoxapine, 7-OH-loxapine, 8-OH-loxapine et loxapine-N-oxide) to inhibit CYP450 a été étudié *in vitro* pour CYPs1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, et 3A4. Aucune inhibition significative n'a été observée. Les études *in vitro* montrent que la loxapine et le 8-OH-loxapine ne sont pas des inducteurs des enzymes CYP1A2, 2B6 ou 3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. En outre, les études *in vitro* indiquent que la loxapine et le -OH loxapine ne sont pas des inhibiteurs de l'UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 et 2B15.

Élimination

L'excrétion de la loxapine intervient principalement dans les 24 premières heures. Les métabolites sont excrétés dans les urines sous formes conjuguées et dans les fèces sous formes non conjuguées. La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) se situait entre 6 et 8 heures.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques moyennes de la loxapine après l'administration d'ADASUVE étaient linéaires sur l'ensemble des doses utilisées en clinique. L' ASC_{0-2h} , l' ASC_{inf} et la C_{max} augmentaient de manière dose-dépendante.

Propriétés pharmacocinétiques dans des populations spéciales de patients

Fumeurs

Une analyse pharmacocinétique de population, visant à comparer les expositions chez les fumeurs versus non fumeurs, a indiqué que le tabagisme, inducteur du CYP1A2, avait un effet mineur sur l'exposition à ADASUVE. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les fumeurs.

Chez les femmes qui fument, l'exposition (ASC_{inf}) à ADASUVE et à son métabolite actif, la 7-hydroxy-loxapine, est plus faible que chez les femmes qui ne fument pas (84 % vs 109 % pour le rapport 7-hydroxy-loxapine/loxapine), ce qui est probablement dû à une augmentation de la clairance de la loxapine chez les femmes qui fument.

Caractéristiques démographiques

Il n'y avait pas différence significative en termes d'exposition ou biodisponibilité après l'administration d'ADASUVE en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du poids ou de l'indice de masse corporelle (IMC).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, hormis des modifications au niveau des tissus de reproduction, liées à la pharmacologie étendue de la loxapine. Des modifications similaires, par exemple une gynécomastie, sont connues chez l'être humain, mais seulement après une administration de longue durée de médicaments induisant une hyperprolactinémie.

Chez les rats femelles, une altération de reproduction a été observée en raison d'un diestrus persistant après un traitement par voie orale par la loxapine. Des études du développement embryonnaire et fœtal, ainsi que périnatal, ont mis en évidence des signes de retard du développement (faibles poids, retard d'ossification, hydronéphrose, hydro-uretère et/ou distension du pelvis rénal avec absence de papilles rénales ou réduction de leur nombre), ainsi qu'une augmentation du nombre des décès périnataux et néonataux dans les progénitures de rats femelles traitées à partir du milieu de la gestation par des doses orales inférieures à la dose maximale recommandée chez l'homme pour ADASUVE en mg/m^2 (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur blanc (boîtier) est en polycarbonate de qualité médicale.

Chaque inhalateur est fourni dans une poche scellée en papier d'aluminium multilaminé.
ADASUVE 4,5 mg est conditionné en boîtes en carton contenant 1 ou 5 unité(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/823/001 (5 inhalateurs unidoses)
EU/1/13/823/003 (1 inhalateur unidose)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 Février 2013
Date du dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADASUVE 9,1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE³

Chaque inhalateur unidose contient 10 mg de loxapine et délivre 9,1 mg de loxapine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose (poudre pour inhalation).

Dispositif blanc avec embout buccal à l'une des extrémités et une languette à tirer dépassant à l'autre extrémité.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ADASUVE est indiqué pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë.

4.2 Posologie et mode d'administration

ADASUVE doit être administré en milieu hospitalier et sous la surveillance d'un professionnel de santé. Les patients doivent être surveillés la première heure suivant la prise après chaque dose afin de détecter les signes et les symptômes de bronchospasme.

Un traitement par un médicament bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide doit être disponible pour traiter d'éventuels effets secondaires respiratoires graves (bronchospasme).

Posologie

La dose initiale recommandée d'ADASUVE est de 9,1 mg. Une seconde dose peut être administrée après 2 heures, si nécessaire. Il ne faut pas administrer plus de deux doses.

Une dose plus faible de 4,5 mg peut être administrée, si la dose de 9,1 mg n'a pas été tolérée précédemment par le patient ou si le médecin décide qu'une dose plus faible est plus adaptée.

Personnes âgées

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ADASUVE n'ont pas été établies chez les patients âgés de plus de 65 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

ADASUVE n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ADASUVE n'ont pas été établies chez les enfants (âgés de moins de 18 ans). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Utilisation par inhalation. Le produit est conditionné dans une poche scellée. Avant son utilisation, le produit sera retiré de la poche. Une fois que la languette à tirer est retirée, un voyant vert s'allume, indiquant que le produit est prêt à être utilisé (NOTE : le produit doit être utilisé dans les 15 minutes qui suivent le retrait de la languette). Le médicament est délivré par inhalation à travers l'embout buccal, le patient prenant une inspiration régulière et profonde. À la fin de l'inhalation, le patient retire l'embout buccal de la bouche et retient sa respiration pendant un court instant. Le médicament a été délivré lorsque le voyant vert s'éteint. L'extérieur du dispositif peut s'échauffer pendant l'utilisation. Cela est normal.

Pour des instructions complètes concernant la façon d'utiliser ADASUVE, voir les informations du paragraphe destiné aux professionnels de santé figurant dans la notice.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'amoxapine.

Patients présentant des signes ou symptômes respiratoires aigus (par ex. une respiration sifflante) ou une maladie active des voies aériennes (comme les patients souffrant d'asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO] (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un usage correct de l'inhalateur d'ADASUVE est important pour une administration de la totalité de la dose de loxapine.

Les professionnels de santé doivent s'assurer que le patient utilisera l'inhalateur correctement.

L'efficacité d'ADASUVE peut être limitée lorsque les patients prennent simultanément d'autres médicaments, en particulier d'autres antipsychotiques.

Bronchospasme

Des bronchospasmes ont été rapportés après l'administration d'ADASUVE, en particulier chez des patients asthmatiques ou atteints de BPCO, et généralement dans les 25 minutes suivant l'administration (voir rubrique 4.8). Par conséquent, ADASUVE est contre-indiqué chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO ainsi que chez les patients présentant des signes/symptômes respiratoires aigus (par exemple, une respiration sifflante) (voir rubrique 4.3). ADASUVE n'a pas été étudié chez les patients atteints d'autres formes de maladies pulmonaires. Il est recommandé d'observer les patients au cours de la première heure pour détecter les signes et symptômes de bronchospasme après l'administration d'ADASUVE.

Chez les patients susceptibles de développer un bronchospasme, un traitement par un bronchodilatateur bêta-agoniste à courte durée d'action, par exemple le salbutamol, doit être envisagé (voir rubriques 4.2 et 4.8).

ADASUVE ne doit pas être re-administré aux patients qui développent des signes ou symptômes respiratoires de quelque nature que ce soit (voir rubrique 4.3).

Hypoventilation

Compte tenu des principaux effets de la loxapine sur le système nerveux central (SNC), ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des problèmes respiratoires, comme les patients hypovigilants ou présentant une dépression du SNC due à l'alcool ou à d'autres médicaments agissant sur le SNC, tels que les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. (voir rubrique 4.5).

Patients âgés souffrant de psychose liée à une démence

ADASUVE n'a pas été étudié chez des patients âgés, y compris ceux souffrant de psychose liée à une démence. Des études cliniques menées avec des médicaments antipsychotiques tant atypiques que conventionnels ont démontré que les patients âgés souffrant de psychose liée à une démence présentent un risque accru de décès, comparé à celui des patients sous placebo. ADASUVE n'est pas indiqué dans le traitement des patients souffrant de psychose liée à une démence.

Symptômes extrapyramidaux

Des symptômes extrapyramidaux (notamment une dystonie aiguë) sont des effets de classe connus avec les antipsychotiques. ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents connus de symptômes extrapyramidaux.

Dyskinésie tardive

En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par la loxapine, il convient d'envisager l'interruption du traitement. Ces symptômes peuvent s'aggraver temporairement ou même survenir après l'arrêt du traitement.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Les manifestations cliniques du SMN sont une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération des facultés mentales et des signes d'instabilité du système neuro-végétatif (pression artérielle ou pouls irrégulier, tachycardie, hypersudation et trouble du rythme cardiaque). D'autres signes peuvent inclure une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes et symptômes indiquant un SMN ou présente une forte fièvre inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, ADASUVE doit être interrompu.

Hypotension

Une hypotension légère a été rapportée dans des essais de courte durée (de 24 heures) contrôlés contre placebo, menés chez des patients agités ayant reçu ADASUVE. Si un traitement vasopresseur est nécessaire, la noradrénaline ou la phényléphrine sera utilisée de préférence. L'adrénaline ne doit pas être utilisée, car une stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques peut aggraver l'hypotension dans le contexte d'un blocage partiel des récepteurs alpha-adrénergiques induit par la loxapine (voir rubrique 4.5).

Maladies cardiovasculaires

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation d'ADASUVE chez les patients présentant des affections cardiovasculaires sous-jacentes. ADASUVE n'est pas recommandé dans les populations de patients présentant une affection cardiovasculaire connue (antécédents d'infarctus du myocarde ou de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque ou troubles de la conduction), cérébrovasculaire ou états prédisposant les patients à l'hypotension (déshydratation, hypovolémie et traitement par des médicaments antihypertenseurs).

Intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT cliniquement significatif ne semble pas être associé à une dose unique ou répétée d'ADASUVE. Il convient d'être prudent lorsqu'ADASUVE est administré chez des patients présentant une affection cardiovasculaire connue ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Le risque potentiel d'allongement de l'intervalle QTc du à l'interaction avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc est inconnu.

Crises d'épilepsie / convulsions

La loxapine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs, car elle abaisse le seuil épiléptogène. Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients sous loxapine orale à des niveaux de dose antipsychotiques et peuvent survenir chez les patients épileptiques même lorsque le traitement médicamenteux anticonvulsivant de routine est maintenu (voir rubrique 4.5).

Activité anticholinergique

En raison de son action anticholinergique, ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome ou un risque de rétention urinaire, en particulier en cas d'administration concomitante d'un médicament antiparkinsonien de type anticholinergique.

Intoxication ou maladie physique (délire)

La sécurité et l'efficacité d'ADASUVE n'ont pas été évaluées chez des patients dont l'agitation est due à une intoxication ou à une maladie physique (délire). ADASUVE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une intoxication ou souffrant de délire (voir rubrique 4.5).

Effets indésirables cutanés graves (EICG)

Des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatal, ont été rapportés en relation avec des produits à base de loxapine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de DRESS et surveillés de près pour les réactions cutanées. Si le patient a développé un DRESS lors de l'utilisation de la loxapine, le traitement avec des produits à base de loxapine ne doit pas être repris.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une administration concomitante de benzodiazépines ou d'autres sédatifs hypnotiques ou de dépresseurs respiratoires peut être associée à une sédation excessive et à une dépression ou insuffisance respiratoire. Si un traitement par une benzodiazépine est jugé nécessaire en plus de la loxapine, les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes d'une sédation excessive et d'une hypotension orthostatique.

Une étude associant de la loxapine en inhalation combinée à du lorazepam 1mg en intramusculaire n'a montré aucun effet significatif sur la fréquence respiratoire, l'oxymétrie du pouls, la pression artérielle ou la fréquence cardiaque par comparaison aux médicaments utilisés seuls. Des doses élevées de lorazepam n'ont pas été étudiées.

Capacité d'ADASUVE à interagir avec d'autres médicaments

Il n'est pas attendu que la loxapine produise d'importantes interactions pharmacocinétiques avec des médicaments qui sont métabolisés par des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP450) ou diphosphoglucuronosyl transférase (UGTs).

La prudence est recommandée en cas d'association de la loxapine avec d'autres médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, comme par exemple les phénothiazines ou les butyrophénones, la clozapine, les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le tramadol, la méfloquine (voir rubrique 4.4).

Des études *in vitro* ont indiqué que la loxapine n'était pas un substrat pour la glycoprotéine P (gp-P), mais qu'elle inhibe la gp-P. Aux concentrations thérapeutiques, il n'est toutefois pas attendu qu'elle entraîne une inhibition cliniquement significative du transport par la gp-P d'autres médicaments.

Compte tenu des effets primaires de la loxapine sur le SNC, ADASUVE doit être utilisé avec prudence en association avec l'alcool ou d'autres médicaments à action centrale, tels que les anxiolytiques, la majorité des antipsychotiques, les hypnotiques, les opiacés, etc. L'utilisation de la loxapine chez les patients présentant une intoxication alcoolique ou médicamenteuse (par des médicaments prescrits ou illicites) n'a pas été évaluée. La loxapine peut provoquer une dépression respiratoire sévère si elle est associée avec d'autres déprimeurs du SNC (voir rubrique 4.4).

Effets potentiels d'autres médicaments sur ADASUVE

La loxapine est un substrat des mono-oxygénases contenant de la flavine (MOF) et de plusieurs isoenzymes du CYP450 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, le risque d'interactions métaboliques dues à un effet sur une isoforme donnée est limité. La prudence est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec d'autres médicaments, qui sont, soit des inhibiteurs, soit des inducteurs de ces enzymes, en particulier si le médicament concomitant est connu pour inhiber ou induire plusieurs des enzymes intervenant dans le métabolisme de la loxapine. Ces médicaments peuvent modifier l'efficacité et la sécurité d'ADASUVE de façon irrégulière. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine, énoxacine, propranolol et rofécoxib) doit être évitée si possible.

Adrénaline

La coadministration de la loxapine et de l'adrénaline peut aggraver l'hypotension (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les nouveau-nés exposés de façon répétée à des antipsychotiques au cours du troisième trimestre de la grossesse présentent un risque d'effets indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les effets indésirables suivants ont été rapportés : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire ou trouble de l'alimentation. Il convient par conséquent d'envisager une surveillance des nouveau-nés. ADASUVE ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'éventuel bénéfice justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'ampleur de l'excrétion de la loxapine ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Cependant, il a été montré que la loxapine et ses métabolites passent dans le lait de chiennes allaitantes. Il convient de conseiller aux patientes de ne pas allaiter pendant 48 heures après une administration de loxapine et de jeter le lait produit pendant cette période.

Fertilité

Aucune donnée spécifique de l'effet de la loxapine sur la fécondité chez l'homme n'est disponible, mais il est connu qu'un traitement de longue durée par des antipsychotiques peut entraîner une perte de la libido et une aménorrhée. Des effets sur la reproduction ont été observés chez des rats femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ADASUVE a une influence importante sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. En raison de la possibilité de sédation/somnolence, de fatigue ou de sensation vertigineuse, les patients ne doivent pas utiliser des machines dangereuses, y compris des véhicules à moteur, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que la loxapine n'a pas eu d'effets indésirables sur eux (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables à partir de données d'études cliniques est fondée sur deux essais cliniques de phase III et un essai de phase IIA de courte durée (de 24 heures), contrôlés contre placebo et incluant 524 patients adultes dans un état d'agitation associé à la schizophrénie ou au trouble bipolaire.

Dans ces études, le bronchospasme a rarement été signalé. Néanmoins, dans certains essais cliniques de sécurité de phase I menés sur des sujets souffrant d'asthme ou de BPCO, le bronchospasme a été fréquemment signalé et a souvent nécessité un traitement par un bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide. Par conséquent, ADASUVE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme, de BPCO ou d'une autre maladie active des voies respiratoires (voir rubrique 4.3).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par ADASUVE étaient les suivants : dysgueusie, sédation/somnolence et sensation vertigineuse (cette dernière était plus fréquente après le traitement par le placebo qu'après traitement par la loxapine).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables énumérées ci-dessous sont classés par fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$).

Tableau 1: Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes MedDRA
Affections du système nerveux Très fréquent : sédation/somnolence Fréquent : sensation vertigineuse Peu fréquent : dystonie, dyskinésie, oculogyration, tremblements, akathisie/agitation
Affections vasculaires Peu fréquent : hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent : irritation de la gorge Peu fréquent : bronchospasme (y compris essoufflement)
Affections gastro-intestinales Très fréquent : dysgueusie Fréquent : sécheresse buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent : fatigue

Description de certains effets indésirables

Bronchospasme

Dans des essais contrôlés contre placebo de courte durée (de 24 heures), menés chez des patients dans un état d'agitation associé à la schizophrénie ou au trouble bipolaire, sans maladie active des voies aériennes, les cas de bronchospasme et les éventuels symptômes de bronchospasme (incluant les signalements de respiration sifflante, d'essoufflement ou de toux) étaient peu fréquents chez les patients traités par ADASUVE. Cependant, dans des essais cliniques contrôlés contre placebo, incluant des sujets souffrant d'asthme persistant léger à modéré ou de BPCO modérée à sévère, des effets indésirables de bronchospasme ont été rapportés très fréquemment. La majorité de ces événements sont survenus dans les 25 minutes après la prise de la dose, étaient de sévérité légère à modérée et ont pu être soulagés par un bronchodilatateur administré par inhalation.

Effets indésirables observés lors d'une utilisation chronique de loxapine par voie orale

Lors de l'administration chronique de loxapine par voie orale, les effets indésirables rapportés étaient les suivantes : sédation et somnolence ; symptômes extrapyramidaux (par exemple, tremblements, akathisie, rigidité et dystonie) ; effets cardiovasculaires (tels que tachycardie, hypotension, hypertension, hypotension orthostatique, sensation vertigineuse et syncope) ; effets anticholinergiques (par exemple, sécheresse oculaire, vision trouble et rétention urinaire).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage avec ADASUVE n'a été signalé dans les études cliniques.

Symptômes

En cas de surdosage accidentel, les signes et symptômes dépendront du nombre d'unités prises et de la tolérance individuelle du patient. Comme le laisse prévoir les effets pharmacologiques de la loxapine, les résultats cliniques peuvent se situer entre une dépression légère du SNC et du système cardiovasculaire et une hypotension profonde, une dépression respiratoire et une perte de connaissance (voir rubrique 4.4). Il convient de garder à l'esprit la possibilité d'une survenue de symptômes extrapyramidaux et/ou de crises épileptiques convulsives. Il a également été rapporté une insuffisance rénale après un surdosage à la loxapine orale.

Conduite à tenir

Le traitement du surdosage est essentiellement symptomatique et de soutien. Une hypotension sévère est susceptible de survenir en réponse à l'administration de noradrénaline ou de phényléphrine. L'adrénaline ne doit pas être utilisée, car son administration à un patient présentant un blocage adrénergique partiel peut aggraver l'hypotension (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les réactions extrapyramidales sévères doivent être traitées par des agents anticholinergiques antiparkinsoniens ou par le chlorhydrate de diphénhydramine et un traitement anticonvulsivant doit être mis en place, selon l'indication. Des mesures additionnelles consistent en un apport d'oxygène et de liquides intraveineux.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, antipsychotiques; code ATC: N05AH01

L'efficacité de la loxapine résulterait d'un antagonisme de forte affinité avec les récepteurs D2 de la dopamine et 5-HT2A de la sérotonine. La loxapine se fixe sur les récepteurs noradrénergiques,

histaminergiques et cholinergiques et son interaction avec ces systèmes peut moduler ses différents effets pharmacologiques.

Des modifications du niveau d'excitabilité des régions sous-corticales inhibitrices ont été observées chez plusieurs espèces animales, associées à des effets calmants et une suppression du comportement agressif.

Efficacité clinique

Dans les deux études de phase III, ont été inclus des patients présentant un état d'agitation aiguë, d'intensité au moins modérée (score supérieur ou égal à 14 sur l'échelle des syndromes positifs et négatifs - item excitation (PANSS-EC, *Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component*) : contrôle faible des impulsions, tension, hostilité, absence de coopération et excitation). Pour être inclus dans l'étude 004-301, un diagnostic de schizophrénie était requis, et celui de trouble bipolaire (épisode maniaque ou mixte en cours) pour l'inclusion dans l'étude 004-302. Les patients présentaient une maladie psychiatrique significative et de longue date [(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4^{ème} édition [DSM-IV]), définie sur la base du nombre d'années écoulées depuis le diagnostic et celui d'hospitalisations antérieures. Les patients ont été randomisés en trois groupes : placebo, ADASUVE 4,5 mg et ADASUVE 9,1 mg.

L'âge moyen des patients randomisés était de 43,1 ans dans l'étude 004-301 et de 40,8 ans dans l'étude 004-302 : les jeunes adultes (18 à 25 ans) étaient faiblement représentés (7,3 %) dans les deux essais. Dans l'étude portant sur la schizophrénie, les femmes étaient faiblement représentées (26,5 %) et dans l'étude 004-302, environ la moitié des patients étaient des hommes (49,7 %). Près de 35 % des patients souffrant de schizophrénie prenaient un traitement concomitant à base d'antipsychotiques au moment de la prise du médicament, tandis qu'environ 13 % des patients atteints de trouble bipolaire prenaient ce type de médicaments. La majorité des patients inclus dans les deux études de phase III étaient des fumeurs, environ 82 % des patients souffrant de schizophrénie et 74 % atteints de trouble bipolaire fumaient au moment des études.

Après la première dose, il a été administré une seconde dose au moins deux heures plus tard si l'agitation n'était pas suffisamment atténuée. Une troisième dose a été administrée, si nécessaire, au moins 4 heures après la seconde dose. Un traitement de secours (lorazépam par voie intramusculaire) a été administré lorsque cela s'est révélé nécessaire. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation du score EC en valeur absolue par rapport au score initial, 2 heures après la prise de la dose 1, pour les deux doses d'ADASUVE en comparaison avec celle obtenue avec le placebo. Parmi les autres critères d'évaluation figuraient le score EC et le nombre de réponders d'après l'échelle d'évaluation de l'impression clinique globale de l'investigateur (CGI-I : *Clinical Global Impression – Improvement*) deux heures après la dose 1, ainsi que le nombre total de patients par groupe ayant reçu 1, 2 ou 3 doses du médicament évalué avec et sans traitement de secours. Les réponders ont été définis comme étant les patients présentant une diminution ≥ 40 % par rapport à leur état initial pour le score EC total ou les patients avec un score CGI-I de 1 (très fortement amélioré) ou 2 (fortement amélioré).

Une diminution de l'agitation était constatée 10 minutes après la dose 1 (période de la première évaluation), ainsi que lors de toutes les évaluations ultérieures durant la période d'évaluation de 24 heures, pour les deux dosages 4,5 mg et 9,1 mg, tant chez les patients souffrant de schizophrénie que chez ceux atteints de trouble bipolaire.

L'analyse des sous-populations (âge, race et sexe) n'a révélée de différence dans les réponses en fonction de ces facteurs.

Voir les principaux résultats dans le tableau ci-dessous.

Principaux résultats des études pivots d'efficacité : comparaisons entre ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg et le placebo

	Patients inclus dans l'étude	004-301 Schizophrénie			004-302 Trouble bipolaire		
	Traitement N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Variation du score EC	Valeur initiale	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Variation 2 heures après la prise de la dose	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	Ecart-type	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
Répondeurs EC	30 mn après la prise de la dose	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 h après la prise de la dose	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
Répondeurs CGI-I	% de répondeurs CGI-I	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
# Doses nécessaires	Une	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Deux	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Trois	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Traitement de secours	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

* = $p < 0,0001$ ⁺ = $p < 0,01$

Répondeurs EC = variation ≥ 40 % par rapport à l'EC initial ;

Répondeurs CGI-I = score de 1 (très fortement amélioré) ou 2 (fortement amélioré)

PBO = placebo

Dans une étude supportive de phase II à dose unique, incluant au total 129 patients souffrant de schizophrénie et de trouble schizo-affectif, la diminution du score EC après 2 heures était de - 5,0 pour le placebo, de - 6,7 pour ADASUVE 4,5 mg, et de - 8,6 ($p < 0,001$) pour ADASUVE 9,1 mg. Un traitement de secours a été administré respectivement à 32,6 %, 11,1 % et 14,6 % des patients.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADASUVE dans le sous-groupe de la population pédiatrique de la naissance à moins de 12 ans pour le traitement de la schizophrénie et dans le sous-groupe de la naissance à moins de 10 ans pour le traitement du trouble bipolaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADASUVE dans le sous-groupe de la population pédiatrique de 12 ans à moins de 18 ans pour le traitement de la schizophrénie et dans le sous-groupe de 10 ans à moins de 18 ans pour le trouble bipolaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'administration d'ADASUVE conduit à une absorption rapide de la loxapine avec un temps médian pour atteindre le pic de concentration plasmatique (T_{max}) de 2 minutes. L'exposition à la loxapine pendant les 2 premières heures après l'administration (ASC_{0-2h} , une mesure de l'exposition précoce, pertinente pour mesurer l'apparition de l'effet thérapeutique) était de 25,6 ng*h/ml pour la dose de 4,5 mg et de 66,7 ng*h/ml pour la dose de 9,1 mg chez les sujets sains.

Les paramètres pharmacocinétiques de la loxapine ont été déterminés chez des sujets sous traitement chronique et stable par un antipsychotique, après une administration répétée d'ADASUVE toutes les quatre heures pour un total de 3 doses (de 4,5 mg ou de 9,1 mg). Les pics moyens des concentrations plasmatiques étaient similaires après la première et la troisième dose d'ADASUVE, ce qui indique une accumulation minimale pendant l'intervalle de 4 heures entre les doses.

Distribution

La loxapine est rapidement éliminée du plasma et distribuée dans les tissus. Des études animales après administration orale suggèrent une distribution initiale préférentielle dans les poumons, le cerveau, la rate, le cœur et les reins. La loxapine est liée à 96,6 % à des protéines plasmatiques humaines.

Métabolisme

La loxapine est abondamment métabolisée dans le foie, avec formation de métabolites multiples. La principale voie métabolique comprend une hydroxylation pour former la 8-hydroxy-loxapine et la 7-hydroxy-loxapine, une N-oxydation pour former la loxapine N-oxyde et une déméthylation pour former l'amoxapine. Pour ADASUVE, l'ordre d'apparition des métabolites observés chez l'homme (sur la base d'une exposition systémique) était le suivant : 8-hydroxy-loxapine >> loxapine N-oxyde > 7-hydroxy-loxapine > amoxapine, avec des taux plasmatiques de 8-hydroxy-loxapine similaires à ceux du composé parent. La 8-hydroxy-loxapine ne présente pas d'activité pharmacologique au niveau du récepteur D2, alors que le métabolite mineur, la 7-hydroxy-loxapine, a une forte affinité pour les récepteurs D2.

La loxapine est un substrat pour plusieurs isozymes du CYP450 ; des études *in vitro* ont démontré que la 7-hydroxy-loxapine est formée principalement par les CYP 3A4 et 2D6, la 8-hydroxy-loxapine est surtout formée par le CYP1A2, l'amoxapine est essentiellement formée par les CYP3A4, 2C19 et 2C8 et la loxapine N-oxyde par les MOF.

Le potentiel de loxapine et de ses métabolites (amoxapine, 7-OH-loxapine, 8-OH-loxapine et loxapine-N-oxide) to inhibit CYP450 a été étudié *in vitro* pour CYPs1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, et 3A4. Aucune inhibition significative n'a été observée. Les études *in vitro* montrent que la loxapine et le 8-OH-loxapine ne sont pas des inducteurs des enzymes CYP1A2, 2B6 ou 3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. En outre, les études *in vitro* indiquent que la loxapine et le -OH loxapine ne sont pas des inhibiteurs de l'UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 et 2B15.

Élimination

L'excrétion de la loxapine intervient principalement dans les 24 premières heures. Les métabolites sont excrétés dans les urines sous formes conjuguées et dans les fèces sous formes non conjuguées. La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2}$) se situait entre 6 et 8 heures.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques moyennes de la loxapine après l'administration d'ADASUVE étaient linéaires sur l'ensemble des doses utilisées en clinique. L' ASC_{0-2h} , l' ASC_{inf} et la C_{max} augmentaient de manière dose-dépendante.

Propriétés pharmacocinétiques dans des populations spéciales de patients

Fumeurs

Une analyse pharmacocinétique de population, visant à comparer les expositions chez les fumeurs versus non fumeurs, a indiqué que le tabagisme, inducteur du CYP1A2, avait un effet mineur sur l'exposition à ADASUVE. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les fumeurs.

Chez les femmes qui fument, l'exposition (ASC_{inf}) à ADASUVE et à son métabolite actif, la 7-hydroxy-loxapine, est plus faible que chez les femmes qui ne fument pas (84 % vs 109 % pour le rapport 7-hydroxy-loxapine/loxapine), ce qui est probablement dû à une augmentation de la clairance de la loxapine chez les femmes qui fument.

Caractéristiques démographiques

Il n'y avait pas différence significative en termes d'exposition ou biodisponibilité après l'administration d'ADASUVE en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du poids ou de l'indice de masse corporelle (IMC).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, hormis des modifications au niveau des tissus de reproduction, liées à la pharmacologie étendue de la loxapine. Des modifications similaires, par exemple une gynécomastie, sont connues chez l'être humain, mais seulement après une administration de longue durée de médicaments induisant une hyperprolactinémie.

Chez les rats femelles, une altération de reproduction a été observée en raison d'un diestrus persistant après un traitement par voie orale par la loxapine. Des études du développement embryonnaire et fœtal, ainsi que périnatal, ont mis en évidence des signes de retard du développement (faibles poids, retard d'ossification, hydronéphrose, hydro-uretère et/ou distension du pelvis rénal avec absence de papilles rénales ou réduction de leur nombre), ainsi qu'une augmentation du nombre des décès périnataux et néonataux dans les progénitures de rats femelles traitées à partir du milieu de la gestation par des doses orales inférieures à la dose maximale recommandée chez l'homme pour ADASUVE en mg/m^2 (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur blanc (boîtier) est en polycarbonate de qualité médicale.

Chaque inhalateur est fourni dans une poche scellée en papier d'aluminium multilaminé.
ADASUVE 9,1 mg est conditionné en boîtes en carton contenant 1 ou 5 unité(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/823/002 (5 inhalateurs unidoses)
EU/1/13/823/004 (1 inhalateur unidose)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 Février 2013
Date du dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Préalablement au lancement dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) devra convenir d'un programme de formation avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer, après discussions et accord avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre dans lequel ADASUVE est commercialisé, au moment du lancement et après celui-ci, que tous les professionnels de santé susceptibles d'utiliser ADASUVE reçoivent un kit d'information contenant les éléments suivants :

- résumé des caractéristiques du produit (RCP), notice et étiquetage
- matériel de formation pour les professionnels de santé

Éléments clés à inclure dans le matériel de formation :

- Informations sur ADASUVE, y compris l'indication approuvée selon le RCP :
« ADASUVE est indiqué pour le contrôle rapide de l'agitation légère à modérée chez les patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Les patients doivent recevoir un traitement régulier immédiatement après le contrôle des symptômes d'agitation aiguë ».

- Description détaillée des procédures d'administration d'ADASUVE :

ADASUVE doit être administré dans un cadre médical, sous la surveillance d'un professionnel de santé.

La dose initiale recommandée d'ADASUVE est de 9,1 mg. Une seconde dose peut être administrée après 2 heures, si nécessaire. Il convient de ne pas administrer plus de deux doses.

- Préparation du patient à la procédure et au suivi ultérieur :

Il est recommandé d'observer le patient au cours de la première heure afin de détecter les signes et symptômes de bronchospasme.

- Prise en charge des premiers signes et symptômes du bronchospasme :

Un traitement par un médicament bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide doit être disponible pour traiter d'éventuels effets secondaires respiratoires graves.

- Avant d'administrer ADASUVE :

Ne pas administrer ADASUVE chez les patients atteints d'une maladie active des voies respiratoires, souffrant d'asthme ou de BPCO.

Ne pas administrer ADASUVE chez les patients présentant des signes ou des symptômes respiratoires aigus.

Faire preuve de prudence lorsqu'ADASUVE est administré à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou avec des antécédents familiaux connus d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADASUVE 4,5 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
loxapine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque inhalateur délivre 4,5 mg de loxapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en récipient unidose

1 inhalateur unidose

5 inhalateurs unidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation par inhalation

Pour usage unique exclusivement

Ce produit est conditionné en poche scellée et doit rester dans la poche jusqu'au moment de son utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/823/001 (5 inhalateurs unidoses)
EU/1/13/823/003 (1 inhalateur unidose)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
POCHE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADASUVE 4,5 mg poudre pour inhalation
loxapine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque inhalateur délivre 4,5 mg de loxapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation

Un inhalateur unidose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instructions d'utilisation à l'intérieur.

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation par inhalation.

Instructions d'utilisation

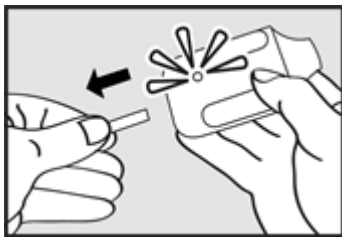
Lire les instructions pour les 5 étapes ci-dessous avant d'administrer ADASUVE à un patient :

1. Ouvrir la poche. Ne pas ouvrir la poche avant l'utilisation.

Ouvrir la poche en papier d'aluminium en la déchirant et retirer l'inhalateur de l'emballage.



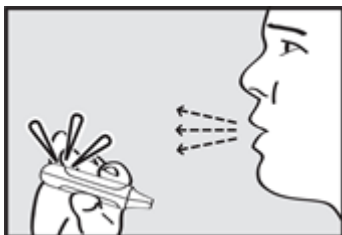
2. Languelette à tirer. Tirer fermement sur la languelette en plastique à l'arrière de l'inhalateur. Le voyant vert s'allume, indiquant que l'inhalateur est prêt à être utilisé.



Utiliser le médicament dans les 15 minutes qui suivent le retrait de la languette (ou jusqu'à ce que le voyant vert s'éteigne), pour éviter la désactivation automatique de l'inhalateur.

Inviter le patient à :

3. Expirer. Tenir l'inhalateur à distance de la bouche et expirer entièrement pour vider les poumons.



4. Inhaler. Inhaler à travers l'embout buccal, en prenant une inspiration régulière et profonde.

IMPORTANT : Vérifier que le voyant vert s'éteint après que le patient a inhalé.



5. Retenir la respiration. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant un court instant.



NOTE : si le voyant vert reste allumé après que le patient ait inhalé, demander au patient de répéter les étapes 3 à 5.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas utiliser chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO ou présentant des symptômes respiratoires aigus.

Un bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide doit être disponible pour le traitement d'un éventuel bronchospasme.

Les patients doivent être placés en observation pendant la première heure qui suit l'administration de chaque dose, pour détecter les signes et symptômes du bronchospasme.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/823/001 (5 inhalateurs unidoses)
EU/1/13/823/003 (1 inhalateur unidose)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

BOÎTIER DU DISPOSITIF

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADASUVE 4,5 mg poudre pour inhalation
loxapine

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4,5 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADASUVE 9,1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
loxapine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque inhalateur délivre 9,1 mg de loxapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour inhalation en récipient unidose

1 inhalateur unidose

5 inhalateurs unidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation par inhalation

Pour usage unique exclusivement

Ce produit est conditionné en poche scellée et doit rester dans la poche jusqu'au moment de son utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/823/002 (5 inhalateurs unidoses)
EU/1/13/823/004 (1 inhalateur unidose)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
POCHE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADASUVE 9,1 mg poudre pour inhalation
loxapine

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque inhalateur délivre 9,1 mg de loxapine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation

Un inhalateur unidose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instructions d'utilisation à l'intérieur.

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation par inhalation.

Instructions d'utilisation

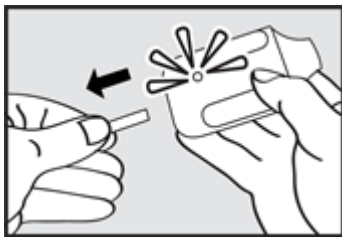
Lire les instructions pour les 5 étapes ci-dessous avant d'administrer ADASUVE à un patient :

1. Ouvrir la poche. Ne pas ouvrir la poche avant l'utilisation.

Ouvrir la poche en papier d'aluminium en la déchirant et retirer l'inhalateur de l'emballage.



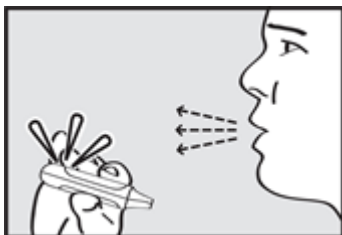
2. Languelette à tirer. Tirer fermement sur la languelette en plastique à l'arrière de l'inhalateur. Le voyant vert s'allume, indiquant que l'inhalateur est prêt à être utilisé.



Utiliser le médicament dans les 15 minutes qui suivent le retrait de la languette (ou jusqu'à ce que le voyant vert s'éteigne), pour éviter la désactivation automatique de l'inhalateur.

Inviter le patient à :

3. Expirer. Tenir l'inhalateur à distance de la bouche et expirer entièrement pour vider les poumons.



4. Inhaler. Inhaler à travers l'embout buccal, en prenant une inspiration régulière et profonde.

IMPORTANT : Vérifier que le voyant vert s'éteint après que le patient a inhalé.



5. Retenir la respiration. Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant un court instant.



NOTE: si le voyant vert reste allumé après que le patient ait inhalé, demander au patient de répéter les étapes 3 à 5.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas utiliser chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO ou présentant des symptômes respiratoires aigus.

Un bronchodilatateur bêta-agoniste d'action rapide doit être disponible pour le traitement d'un éventuel bronchospasme.

Les patients doivent être placés en observation pendant la première heure qui suit l'administration de chaque dose, pour détecter les signes et symptômes du bronchospasme.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/823/002 (5 inhalateurs unidoses)
EU/1/13/823/004 (1 inhalateur unidose)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

BOÎTIER DU DISPOSITIF

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ADASUVE 9,1 mg poudre pour inhalation
loxapine

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

9,1 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ADASUVE 4,5 mg poudre pour inhalation en récipient unidose loxapine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADASUVE 4,5 mg et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADASUVE 4,5 mg
3. Comment utiliser ADASUVE 4,5 mg
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADASUVE 4,5 mg
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADASUVE 4,5 mg et dans quel cas est-il utilisé

ADASUVE 4,5 mg contient le principe actif loxapine, qui appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques. ADASUVE 4,5 mg agit en bloquant certains composés chimiques dans le cerveau (des neurotransmetteurs), tels que la dopamine et la sérotonine, ce qui induit des effets calmants et une atténuation du comportement agressif.

ADASUVE 4,5 mg est utilisé pour le traitement des symptômes aigus de l'agitation légère à modérée, pouvant se manifester chez des patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Ces maladies se caractérisent par des symptômes, tels que :

- (schizophrénie) entendre, voir ou ressentir des choses qui n'existent pas, de la méfiance, avoir des croyances fausses, des paroles et un comportement incohérents et de l'indifférence émotionnelle. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues ;
- (trouble bipolaire) une euphorie intense, une énergie excessive, le besoin de dormir beaucoup moins que d'habitude, le fait de parler très vite avec des idées qui se bousculent et parfois une forte irritabilité.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADASUVE 4,5 mg

Ne prenez jamais ADASUVE 4,5 mg

- si vous êtes allergique à la loxapine ou à l'amoxapine ;
- si vous ressentez des symptômes de respiration sifflante ou d'essoufflement ;
- si vous avez de problèmes pulmonaires tels que de l'asthme ou une bronchopneumonie chronique obstructive (que votre médecin peut appeler « BPCO »).

Avertissements et précautions

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous interrogera avant que vous utilisiez ADASUVE 4,5 mg et déterminera si son utilisation est appropriée pour vous.

- ADASUVE 4,5 mg peut entraîner un rétrécissement des voies aériennes (bronchospasme) et une respiration sifflante, de la toux, une sensation d'oppression dans la poitrine ou un essoufflement. En règle générale, cela peut se produire dans les 25 minutes suivant l'utilisation.
- Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble de symptômes qui peuvent survenir si vous prenez des médicaments antipsychotiques, comme ADASUVE 4,5 mg. Ces symptômes peuvent consister en une forte fièvre, une rigidité des muscles, un rythme irrégulier ou rapide du cœur ou du pouls. Le SMN peut entraîner le décès. N'utilisez pas ADASUVE 4,5 mg une nouvelle fois si vous avez eu un SMN.
- Les médicaments antipsychotiques comme ADASUVE 4,5 mg peuvent vous amener à faire des mouvements que vous ne pourrez peut-être pas contrôler, notamment des grimaces, tirer la langue, se lécher ou plisser les lèvres, des clignements rapides des paupières ou des mouvements rapides des jambes, des bras ou des doigts. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par ADASUVE 4,5 mg, si ces symptômes apparaissent.
- ADASUVE 4,5 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une intoxication ou qui délirent.
- Des réactions cutanées graves, notamment un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées en association avec le traitement par loxapine. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants après l'utilisation d'ADASUVE : éruption généralisée sur la peau, température du corps élevée et ganglions lymphatiques gonflés.

Avant de commencer le traitement par ADASUVE 4,5 mg, informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous :

- avez ou avez eu des problèmes respiratoires tels que de l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires chroniques, comme une bronchite ou un emphysème
- avez ou avez eu des problèmes de cœur ou une crise cardiaque
- avez ou avez eu une pression artérielle faible ou élevée
- avez ou avez eu des crises d'épilepsie (convulsions)
- avez ou avez eu un glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil)
- faites ou avez fait de la rétention urinaire (vidange incomplète de la vessie)
- avez déjà utilisé ADASUVE 4,5 mg et avez développé des symptômes de respiration sifflante ou d'essoufflement
- avez déjà eu des mouvements des muscles ou des yeux que vous ne pouvez pas contrôler, un manque de coordination, une contraction durable des muscles ou avez été agité(e) ou incapable de rester calme
- êtes une personne âgée atteinte de démence (perte de mémoire et d'autres facultés mentales).
- avez déjà développé une éruption sévère et généralisée sur la peau, une température du corps élevée et un gonflement des ganglions lymphatiques après avoir pris de la loxapine.

Enfants et adolescents

Ne pas utiliser ADASUVE 4,5 mg chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et ADASUVE 4,5 mg

Informez votre médecin si vous utilisez ou avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, notamment :

- de l'adrénaline
- des médicaments pour le traitement d'un problème respiratoire
- des médicaments pouvant vous faire courir un risque de crises d'épilepsie (par exemple, la clozapine, des antidépresseurs tricycliques ou des ISRS, le tramadol, la méfloquine)
- des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson

- du lorazépam ou d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central (pour traiter l'anxiété, la dépression, la douleur, ou pour vous aider à dormir) ou tout autre médicament pouvant provoquer la somnolence
- des drogues récréatives (illégales)
- des médicaments tels que la fluvoxamine, le propranolol et l'énoxacine, ainsi que d'autres médicaments qui inhibent une enzyme hépatique appelée « CYP450 1A2 »
- des médicaments pour le traitement de la schizophrénie, de la dépression ou de la douleur, car vous pouvez présenter un risque accru de crises d'épilepsie

L'utilisation simultanée d'ADASUVE 4,5 mg et d'adrénaline peut faire chuter votre pression artérielle.

ADASUVE 4,5 mg et prise d'alcool

ADASUVE 4,5 mg agissant sur le système nerveux, il convient d'éviter de consommer de l'alcool pendant l'utilisation d'ADASUVE 4,5 mg.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas allaiter pendant 48 heures après avoir pris ADASUVE 4,5 mg et devez jeter le lait produit pendant cette période.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés de mères ayant utilisé de façon répétée des médicaments antipsychotiques au cours des trois derniers mois de leur grossesse : tremblements, rigidité et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, problèmes respiratoires et difficulté d'alimentation. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, il peut être nécessaire de contacter votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines après avoir pris ADASUVE 4,5 mg, avant de savoir comment ADASUVE 4,5 mg agit sur vous, car des vertiges, une sédation et de la somnolence ont été rapportés comme effets indésirables possibles d'ADASUVE 4,5 mg.

3. Comment utiliser ADASUVE 4,5 mg

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

La dose initiale recommandée est de 9,1 mg. Après 2 heures, votre médecin peut prescrire une seconde dose, après avoir soigneusement examiné votre état et votre dose peut être réduite à 4,5 mg, si votre médecin estime que cette dose est plus adaptée pour votre état.

Vous utiliserez ADASUVE 4,5 mg sous la surveillance d'un médecin ou d'un(e) infirmier/ère.

ADASUVE 4,5 mg est destiné à une utilisation par inhalation. Après que le médecin ou l'infirmier/ère aura préparé ADASUVE 4,5 mg pour que vous l'utilisiez, il vous sera demandé de prendre le dispositif dans votre main, d'expirer, de prendre ensuite l'embout buccal dans votre bouche, d'inhaler le médicament à travers le dispositif, puis de retenir votre respiration pendant un court instant.

Si vous avez utilisé plus d'ADASUVE 4,5 mg que vous n'auriez dû

Si vous craignez d'avoir pris plus d'ADASUVE 4,5 mg que vous estimez nécessaire, faites part de vos inquiétudes à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Les patients qui ont reçu plus d'ADASUVE 4,5 mg qu'ils n'auraient dû peuvent ressentir l'un des symptômes suivants : fatigue extrême ou somnolence, trouble respiratoire, pression artérielle faible, irritation de la gorge ou mauvais goût dans la bouche, mouvements des muscles ou de yeux que vous ne pouvez pas contrôler.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque des effets indésirables suivants, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère et arrêtez de prendre le médicament :

- tout symptôme respiratoire, tel que respiration sifflante, toux, essoufflement ou oppression dans la poitrine, car ils peuvent signifier que le médicament irrite vos voies aériennes (survenue peu fréquente, à moins que vous n'ayez de l'asthme ou une BPCO) ;
- sensation de tête qui tourne ou évanouissement, car ces symptômes pourraient signifier que le médicament fait chuter votre pression artérielle (survenue peu fréquente) ;
- aggravation de l'agitation ou confusion, en particulier en association avec de la fièvre ou une rigidité des muscles (survenue rare). Ces symptômes peuvent être associés à un état grave appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

Informez également votre médecin, si vous ressentez l'un quelconque des effets indésirables suivants, qui pourraient également apparaître avec d'autres formes de ce médicament :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) : mauvais goût dans la bouche ou somnolence.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : sensation vertigineuse, irritation de la gorge, sécheresse de la bouche ou fatigue.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) : mouvements des muscles ou des yeux que vous ne pouvez pas contrôler, manque de coordination, contraction durable des muscles ou vous vous sentez agité(e) ou incapable de rester calme.

D'autres effets indésirables ayant été associés à une utilisation de longue durée de la loxapine par voie orale et pouvant être associés à ADASUVE 4,5 mg sont les suivants : évanouissement lors de la position debout, accélération du rythme cardiaque, augmentation de la pression artérielle, vision trouble, sécheresse des yeux et diminution mictions urinaires.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ADASUVE 4,5 mg

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ADASUVE 4,5 mg après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ADASUVE 4,5 mg si vous constatez que la poche est ouverte ou déchirée ou présente un signe quelconque de dégât physique au produit.

Ne jetez aucun médicament avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADASUVE 4,5 mg

Le principe actif est la loxapine. Chaque inhalateur unidose contient 5 mg de loxapine et délivre 4,5mg de loxapine.

Qu'est-ce qu'ADASUVE 4,5 mg et contenu de l'emballage extérieur

ADASUVE 4,5 mg poudre pour inhalation en récipient unidose consiste en un inhalateur jetable en plastique blanc contenant une dose unique de loxapine. Chaque inhalateur est conditionné dans une poche en papier d'aluminium scellée. ADASUVE 4,5 mg est présenté en boîte de 1 ou 5 inhalateur(s) unidose.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

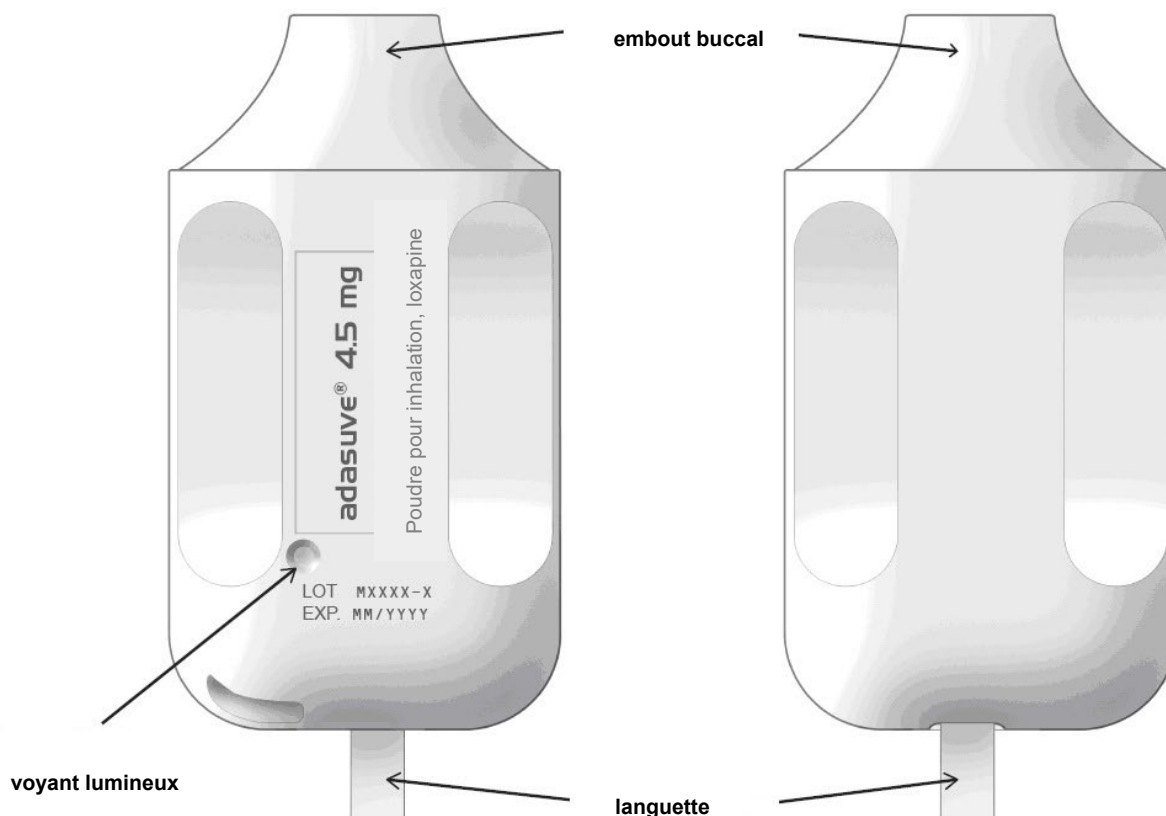
Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Veuillez lire l'ensemble des instructions avant utilisation. Pour plus d'informations, voir le RCP.

Pour se familiariser avec ADASUVE 4,5 mg : les images ci-dessous présentent les caractéristiques importantes d'ADASUVE 4,5 mg.



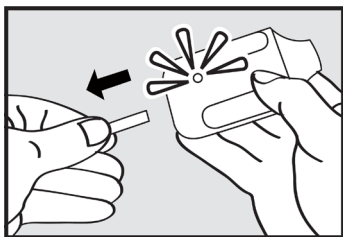
- ADASUVE 4,5 mg est livré dans une poche scellée.
 - Lorsqu'ADASUVE 4,5 mg est retiré de la poche, le voyant lumineux est éteint.
 - Le voyant lumineux s'allume (en vert), lorsque la languette est retirée. L'inhalateur est alors prêt à être utilisé.
 - Le voyant lumineux s'éteint de nouveau automatiquement dès que le médicament a été inhalé.
- Lire les instructions pour les 5 étapes ci-dessous avant d'administrer ADASUVE 4,5 mg à un patient.



1. Ouvrir la poche.

Ne pas ouvrir la poche avant l'utilisation.

Ouvrir la poche en papier d'aluminium en la déchirant et retirer l'inhalateur de l'emballage.

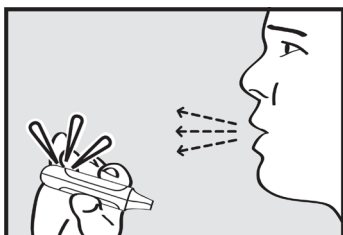


2. Languette à tirer.

Tirer fermement sur la languette en plastique à l'arrière de l'inhalateur. Le voyant vert s'allume, indiquant que l'inhalateur est prêt à être utilisé.

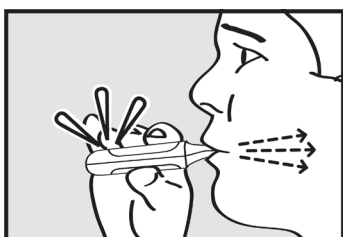
Utiliser le médicament dans les 15 minutes qui suivent le retrait de la languette (ou jusqu'à ce que le voyant vert s'éteigne), pour éviter la désactivation automatique de l'inhalateur.

Inviter le patient à :



3. Expirer.

Tenir l'inhalateur à distance de la bouche et expirer entièrement pour vider les poumons.



4. Inhaler.

Inhaler à travers l'embout buccal, en prenant une inspiration régulière et profonde.

IMPORTANT: Vérifier que le voyant vert s'éteint après que le patient a inhalé.



5. Retenir la respiration.

Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant un court instant.

NOTE : si le voyant vert reste allumé après que le patient ait inhalé, demander au patient de répéter les étapes 3 à 5.

Notice : information de l'utilisateur

ADASUVE 9,1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose loxapine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADASUVE 9,1 mg et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADASUVE 9,1 mg
3. Comment utiliser ADASUVE 9,1 mg
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADASUVE 9,1 mg
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADASUVE 9,1 mg et dans quel cas est-il utilisé

ADASUVE 9,1 mg contient le principe actif loxapine, qui appartient à un groupe de médicaments appelés antipsychotiques. ADASUVE 9,1 mg agit en bloquant certains composés chimiques dans le cerveau (des neurotransmetteurs), tels que la dopamine et la sérotonine, ce qui induit des effets calmants et une atténuation du comportement agressif.

ADASUVE 9,1 mg est utilisé pour le traitement des symptômes aigus de l'agitation légère à modérée, pouvant se manifester chez des patients adultes souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Ces maladies se caractérisent par des symptômes, tels que :

- (schizophrénie) entendre, voir ou ressentir des choses qui n'existent pas, de la méfiance, avoir des croyances fausses, des paroles et un comportement incohérents et de l'indifférence émotionnelle. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues ;
- (trouble bipolaire) une euphorie intense, une énergie excessive, le besoin de dormir beaucoup moins que d'habitude, le fait de parler très vite avec des idées qui se bousculent et parfois une forte irritabilité.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADASUVE 9,1 mg

Ne prenez jamais ADASUVE 9,1 mg

- si vous êtes allergique à la loxapine ou à l'amoxapine;
- si vous ressentez des symptômes de respiration sifflante ou d'essoufflement ;
- si vous avez de problèmes pulmonaires tels que de l'asthme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO] (que votre médecin peut appeler « BPCO »).

Avertissements et précautions

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous interrogera avant que vous utilisiez ADASUVE 9,1 mg et déterminera si son utilisation est appropriée pour vous.

- ADASUVE 9,1 mg peut entraîner un rétrécissement des voies aériennes (bronchospasme) et une respiration sifflante, de la toux, une sensation d'oppression dans la poitrine ou un essoufflement. En règle générale, cela peut se produire dans les 25 minutes suivant l'utilisation. Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble de symptômes qui peuvent survenir si vous prenez des médicaments antipsychotiques, comme ADASUVE 9,1 mg. Ces symptômes peuvent consister en une forte fièvre, une rigidité des muscles, un rythme irrégulier ou rapide du cœur ou du pouls. Le SMN peut entraîner le décès. N'utilisez pas ADASUVE 9,1 mg une nouvelle fois si vous avez eu un SMN.
- Les médicaments antipsychotiques comme ADASUVE 9,1 mg peuvent vous amener à faire des mouvements que vous ne pourrez peut-être pas contrôler, notamment des grimaces, tirer la langue, se lécher ou plisser les lèvres, des clignements rapides des paupières ou des mouvements rapides des jambes, des bras ou des doigts. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par ADASUVE 9,1 mg, si ces symptômes apparaissent.
- ADASUVE 9,1 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une intoxication ou qui délirent.
- Des réactions cutanées graves, notamment un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées en association avec le traitement par loxapine. Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants après l'utilisation d'ADASUVE : éruption généralisée sur la peau, température du corps élevée et ganglions lymphatiques gonflés.

Avant de commencer le traitement par ADASUVE 9,1 mg, informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous :

- avez ou avez eu des problèmes respiratoires tels que de l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires chroniques, comme une bronchite ou un emphysème
- avez ou avez eu des problèmes de cœur ou une crise cardiaque
- avez ou avez eu une pression artérielle faible ou élevée
- avez ou avez eu des crises d'épilepsie (convulsions)
- avez ou avez eu un glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil)
- faites ou avez fait de la rétention urinaire (vidange incomplète de la vessie)
- avez déjà utilisé ADASUVE 9,1 mg et avez développé des symptômes de respiration sifflante ou d'essoufflement
- avez déjà eu des mouvements des muscles ou des yeux que vous ne pouvez pas contrôler, un manque de coordination, une contraction durable des muscles ou avez été agité(e) ou incapable de rester calme
- êtes une personne âgée atteinte de démence (perte de mémoire et d'autres facultés mentales)
- avez déjà développé une éruption sévère et généralisée sur la peau, une température du corps élevée et un gonflement des ganglions lymphatiques après avoir pris de la loxapine.

Enfants et adolescents

Ne pas utiliser ADASUVE 9,1 mg chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et ADASUVE 9,1 mg

Informez votre médecin si vous utilisez ou avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, notamment :

- de l'adrénaline
- des médicaments pour le traitement d'un problème respiratoire
- des médicaments pouvant vous faire courir un risque de crises d'épilepsie (par exemple, la clozapine, des antidépresseurs tricycliques ou des ISRS, le tramadol, la méfloquine)
- des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson

- du lorazépam ou d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central (pour traiter l'anxiété, la dépression, la douleur, ou pour vous aider à dormir) ou tout autre médicament pouvant provoquer la somnolence
- des drogues récréatives (illégalles)
- des médicaments tels que la fluvoxamine, le propranolol et l'énoxacine, ainsi que d'autres médicaments qui inhibent une enzyme hépatique appelée « CYP450 1A2 »
- des médicaments pour le traitement de la schizophrénie, de la dépression ou de la douleur, car vous pouvez présenter un risque accru de crises d'épilepsie

L'utilisation simultanée d'ADASUVE 9,1 mg et d'adrénaline peut faire chuter votre pression artérielle.

ADASUVE 9,1 mg et prise d'alcool

ADASUVE 9,1 mg agissant sur le système nerveux, il convient d'éviter de consommer de l'alcool pendant l'utilisation d'ADASUVE 9,1 mg.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas allaiter pendant 48 heures après avoir pris ADASUVE 9,1 mg et devez jeter le lait produit pendant cette période.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez les nouveau-nés de mères ayant utilisé de façon répétée des médicaments antipsychotiques au cours des trois derniers mois de leur grossesse : tremblements, rigidité et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, problèmes respiratoires et difficulté d'alimentation. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, il peut être nécessaire de contacter votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines après avoir pris ADASUVE 9,1 mg, avant de savoir comment ADASUVE 9,1 mg agit sur vous, car des vertiges, une sédation et de la somnolence ont été rapportés comme effets indésirables possibles d'ADASUVE 9,1 mg.

3. Comment utiliser ADASUVE 9,1 mg

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

La dose initiale recommandée est de 9,1 mg. Après 2 heures, votre médecin peut prescrire une seconde dose, après avoir soigneusement examiné votre état et votre dose peut être réduite à 4,5 mg, si votre médecin estime que cette dose est plus adaptée pour votre état.

Vous utiliserez ADASUVE 9,1 mg sous la surveillance d'un médecin ou d'un(e) infirmier/ère.

ADASUVE 9,1 mg est destiné à une utilisation par inhalation. Après que le médecin ou l'infirmier/ère aura préparé ADASUVE 9,1 mg pour que vous l'utilisiez, il vous sera demandé de prendre le dispositif dans votre main, d'expirer, de prendre ensuite l'embout buccal dans votre bouche, d'inhaler le médicament à travers le dispositif, puis de retenir votre respiration pendant un court instant.

Si vous avez utilisé plus d'ADASUVE 9,1 mg que vous n'auriez dû

Si vous craignez d'avoir pris plus d'ADASUVE 9,1 mg que vous estimez nécessaire, faites part de vos inquiétudes à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Les patients qui ont reçu plus d'ADASUVE 9,1 mg qu'ils n'auraient dû peuvent ressentir l'un des symptômes suivants : fatigue extrême ou somnolence, trouble respiratoire, pression artérielle faible, irritation de la gorge ou mauvais goût dans la bouche, mouvements des muscles ou de yeux que vous ne pouvez pas contrôler.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque des effets indésirables suivants, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre infirmier/ère et arrêtez de prendre le médicament :

- tout symptôme respiratoire, tel que respiration sifflante, toux, essoufflement ou oppression dans la poitrine, car ils peuvent signifier que le médicament irrite vos voies aériennes (survenue peu fréquente, à moins que vous n'ayez de l'asthme ou une BPCO) ;
- sensation de tête qui tourne ou évanouissement, car ces symptômes pourraient signifier que le médicament fait chuter votre pression artérielle (survenue peu fréquente) ;
- aggravation de l'agitation ou confusion, en particulier en association avec de la fièvre ou une rigidité des muscles (survenue rare). Ces symptômes peuvent être associés à un état grave appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

Informez également votre médecin, si vous ressentez l'un quelconque des effets indésirables suivants, qui pourraient également apparaître avec d'autres formes de ce médicament :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) : mauvais goût dans la bouche ou somnolence.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : sensation vertigineuse, irritation de la gorge, sécheresse de la bouche ou fatigue.

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) : mouvements des muscles ou des yeux que vous ne pouvez pas contrôler, manque de coordination, contraction durable des muscles ou vous vous sentez agité(e) ou incapable de rester calme.

D'autres effets indésirables ayant été associés à une utilisation de longue durée de la loxapine par voie orale et pouvant être associés à ADASUVE 9,1 mg sont les suivants : évanouissement lors de la position debout, accélération du rythme cardiaque, augmentation de la pression artérielle, vision trouble, sécheresse des yeux et diminution des mictions urinaires.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ADASUVE 9,1 mg

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ADASUVE 9,1 mg après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans la poche d'origine jusqu'au moment de l'utilisation, afin de maintenir le produit à l'abri de la lumière et de l'humidité.

N'utilisez pas ADASUVE 9,1 mg si vous constatez que la poche est ouverte ou déchirée ou présente un signe quelconque de dégât physique au produit.

Ne jetez aucun médicament avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADASUVE 9,1 mg

Le principe actif est la loxapine. Chaque inhalateur unidose contient 10 mg de loxapine et délivre 9,1 mg de loxapine.

Qu'est-ce qu'ADASUVE 9,1 mg et contenu de l'emballage extérieur

ADASUVE 9,1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose consiste en un inhalateur jetable en plastique blanc contenant une dose unique de loxapine. Chaque inhalateur est conditionné dans une poche en papier d'aluminium scellée. ADASUVE 9,1 mg est présenté en boîte de 1 ou 5 inhalateur(s) unidose.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals
GmbH SK
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

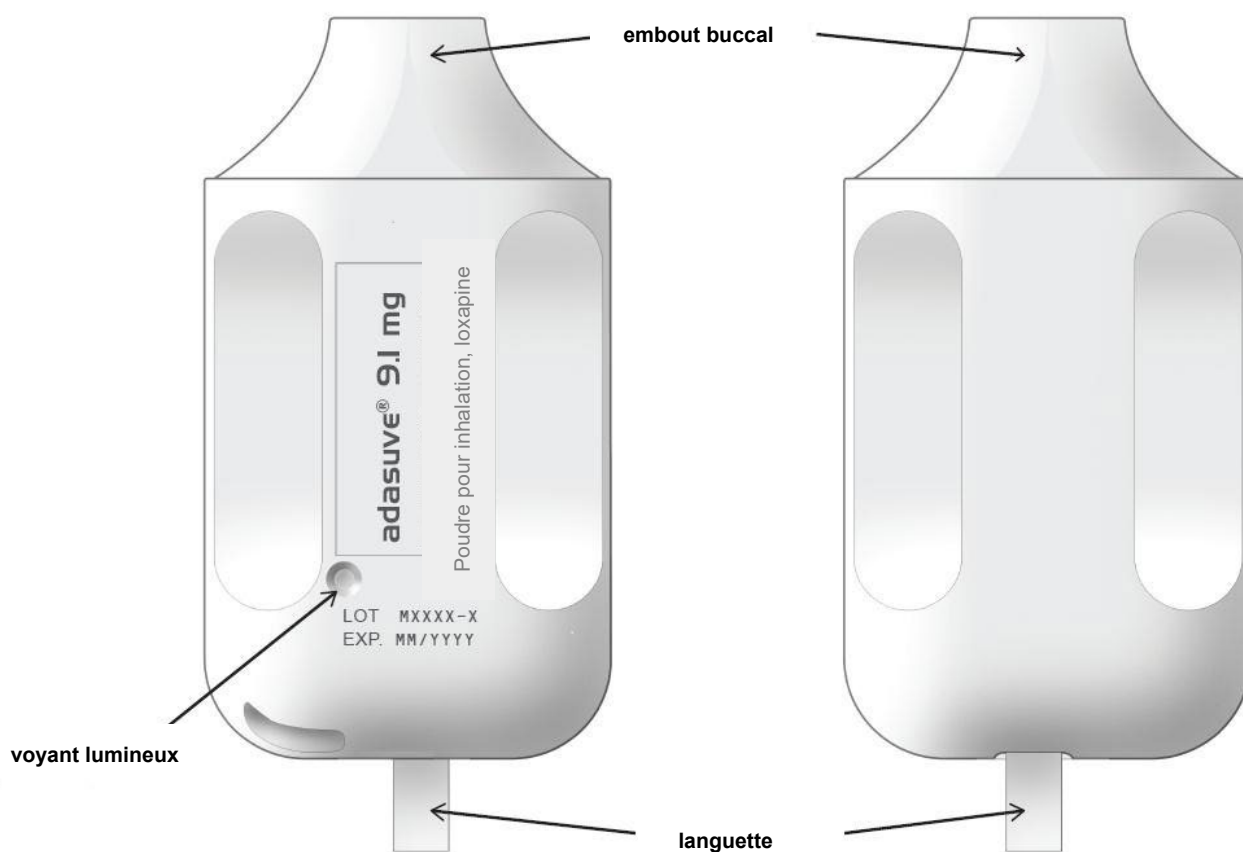
Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Veuillez lire l'ensemble des instructions avant utilisation. Pour plus d'informations, voir le RCP.

Pour se familiariser avec ADASUVE 9,1 mg : les images ci-dessous présentent les caractéristiques importantes d'ADASUVE 9,1 mg.



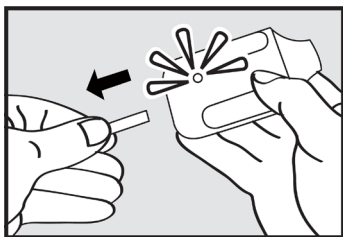
- ADASUVE 9,1 mg est livré dans une poche scellée.
 - Lorsqu'ADASUVE 9,1 mg est retiré de la poche, le voyant lumineux est éteint.
 - Le voyant lumineux s'allume (en vert), lorsque la languette est retirée. L'inhalateur est alors prêt à être utilisé.
 - Le voyant lumineux s'éteint de nouveau automatiquement dès que le médicament a été inhalé.
- Lire les instructions pour les 5 étapes ci-dessous avant d'administrer ADASUVE 9,1 mg à un patient.



1. Ouvrir la poche.

Ne pas ouvrir la poche avant l'utilisation.

Ouvrir la poche en papier d'aluminium en la déchirant et retirer l'inhalateur de l'emballage.

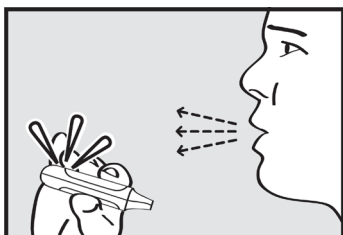


2. Languette à tirer.

Tirer fermement sur la languette en plastique à l'arrière de l'inhalateur. Le voyant vert s'allume, indiquant que l'inhalateur est prêt à être utilisé.

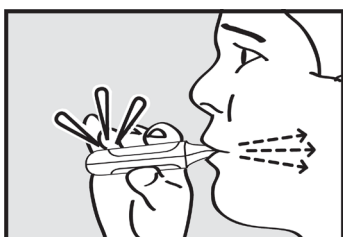
Utiliser le médicament dans les 15 minutes qui suivent le retrait de la languette (ou jusqu'à ce que le voyant vert s'éteigne), pour éviter la désactivation automatique de l'inhalateur.

Inviter le patient à :



3. Expirer.

Tenir l'inhalateur à distance de la bouche et expirer entièrement pour vider les poumons.



4. Inhaler.

Inhaler à travers l'embout buccal, en prenant une inspiration régulière et profonde.

IMPORTANT: Vérifier que le voyant vert s'éteint après que le patient a inhalé.



5. Retenir la respiration.

Retirer l'embout buccal de la bouche et retenir la respiration pendant un court instant.

NOTE : si le voyant vert reste allumé après que le patient ait inhalé, demander au patient de répéter les étapes 3 à 5.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR de la loxapine (poudre pour inhalation pré-distribuée), les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) dans la littérature, notamment un rapport de cas avec des preuves très solides (diagnostic de DRESS confirmé avec RegiSCAR 6 et test cutané positif pour la loxapine), le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre la loxapine (poudre pour inhalation pré-distribuée) et le DRESS est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits à base de loxapine (poudre pour inhalation pré-distribuée) doivent être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP est d'accord avec les conclusions générales du PRAC et les motifs de la recommandation.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant la loxapine (poudre pour inhalation pré-distribuée), le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque du/des médicament(s) à base de loxapine (poudre pour inhalation pré-distribuée) est inchangé, sous réserve des modifications proposées à l'information sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché.