

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADASUVE 4,5 mg inhalācijas pulveris, dozēts

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vienas devas inhalators satur 5 mg loksapīna (*loxapine*) un izdala 4,5 mg loksapīna.

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris, dozēts (inhalācijas pulveris).

Balta ierīce ar iemutni vienā galā un no otra gala izvirzītu izvelkamu plāksnīti.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ADASUVE ir indicēts vieglas līdz vidējas trauksmes ātrai kontrolei pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju vai bipolāriem traucējumiem. Pacientiem jāsaņem regulāra ārstēšana uzreiz pēc akūto trauksmes simptomu kontroles.

4.2. Devas un lietošanas veids

ADASUVE jālieto medicīnas iestādē tiešā veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pirmajā stundā pēc katras devas ievadīšanas pacienti jānovēro, vai neatīstās bronhu spazmu pazīmes un simptomi.

Jābūt pieejamiem īslaicīgas darbības beta-agonistu grupas bronhodilatatoriem iespējamu smagu respiratoro blakusparādību (bronhu spazmu) ārstēšanai.

Devas

ADASUVE ieteicamā sākumdeva ir 9,1 mg. Ņemot vērā to, ka ar šo zāļu stiprumu (*ADASUVE* 4,5 mg) nav iespējams iegūt ieteicamo sākuma devu, sākumā ieteicams lietot *ADASUVE* 9,1 mg zāļu stiprumu. Otro devu var lietot pēc divām stundām, ja nepieciešams. Nevajadzētu lietot vairāk par divām devām.

Var lietot mazāku devu – 4,5 mg, ja pacients iepriekš nav panesis 9,1 mg devu vai ja ārsts ir izlēmis, ka mazāka deva ir piemērotāka.

Gados vecāki cilvēki

ADASUVE drošums un efektivitāte pacientiem vecākiem par 65 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

ADASUVE nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Dati nav pieejami.

Pediatriskā populācija

ADASUVE drošums un efektivitāte bērniem (vecumā līdz 18 gadiem) gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Inhalēšanai. Zāles ir iepakotas aizzīmogatā maisiņā. Kad nepieciešams, zāles jāizņem no maisiņa. Kad izvelkamā plāksnīte ir izņemta, iedegas zaļa gaismiņa, kas liecina, ka zāles ir gatavas lietošanai (piezīme: zāles jāizlieto 15 minūšu laikā pēc plāksnītes izvilkšanas). Lai zāles izdalītos, pacients inhalē, caur iemutni veicot vienmērīgu, dziļu ieelpu. Pabeidzot inhalāciju, pacients izņem iemutni no mutes un uz neilgu laiku aiztur elpu. Zāles ir izdalījušās, kad zaļā gaismiņa nodziest. Ierīces ārpuse lietošanas laikā var sasilt. Tas ir normāli.

Pilnīgi norādījumi par *ADASUVE* lietošanu atrodami lietošanas instrukcijas daļā, kas paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai pret amoksapīnu.

Pacientiem ar akūtām respiratorām izpausmēm/simptomiem (piemēram, sācošu elpošanu) vai ar aktīvām elpceļu slimībām (piemēram, pacientiem ar astmu vai hronisku obstruktīvu plaušu slimību [HOPS] (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir svarīgi lietot *ADASUVE* inhalatoru pareizi, lai ievadītu pilnu loksapīna devu. Veselības aprūpes speciālistiem jānodrošina, lai pacients lietotu inhalatoru pareizi.

ADASUVE efektivitāte var samazināties, ja pacienti vienlaicīgi lieto citas zāles, galvenokārt citus antipsihotiskus līdzekļus.

Bronhu spazmas

Ir ziņots par bronhu spazmām pēc *ADUSUVE* lietošanas, it īpaši astmas vai HOPS pacientiem parasti tika ziņots par bronhu spazmu rašanos 25 minūšu laikā pēc devas saņemšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Līdz ar to *ADASUVE* ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir astma vai HOPS, kā arī pacientiem ar akūtām respiratorām pazīmēm/simptomiem (piem., sēkšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu). *ADASUVE* nav pētīts pacientiem, kam ir cits plaušu slimības veids. Pirmajā stundā pēc *ADASUVE* lietošanas ir ieteicams novērot pacientu, vai neattīstās bronhu spazmu pazīmes un simptomi.

Pacientiem, kuriem var attīstīties bronhu spazmas, jāapsver ārstēšana ar īslaicīgas darbības beta-agonistu bronhodilatatoru, piem., salbutamolu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

ADASUVE nedrīkst atkārtoti lietot pacientiem, kuriem rodas jebkādas respiratoras izpausmes/simptomi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hipoventilācija

Ņemot vērā loksapīna galveno ietekmi uz centrālo nervu sistēmu (*CNS*), *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar elpošanas traucējumiem, piemēram, pacientiem ar samazinātu modrību vai pacientiem ar *CNS* nomākumu, ko izraisījis alkohols vai citas centrālas iedarbības zāles, piemēram, anksiolītiskie līdzekļi, lielākā daļa antipsihotisko līdzekļu, miega līdzekļi, opiāti u. c. (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti ar demences izraisītu psihozi

ADASUVE nav pētīts gados vecākiem pacientiem, ieskaitot pacientus ar demences izraisītu psihozi. Klīniskos pētījumos ar atipiskām un tradicionālām antipsihotiskām zālēm ir pierādīts, ka gados

vecākiem pacientiem ar demences izraisītu psihozi ir paaugstināts nāves risks salīdzinājumā ar placebo grupu. *ADASUVE* nav indicēts terapijai pacientiem ar demences izraisītu psihozi.

Ekstrapiramidāli simptomi

Ekstrapiramidāli simptomi (ieskaitot akūtu distoniju) ir zināma antipsihotisko līdzekļu grupas ietekme. *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar ekstrapiramidāliem simptomiem anamnēzē.

Tardīvā diskinēzija

Ja ar loksapīnu ārstētiem pacientiem rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver terapijas pārtraukšana. Šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat var rasties pēc terapijas pārtraukšanas.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (*Neuroleptic malignant syndrome – NMS*)

NMS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiskā stāvokļa izmaiņas un veģetatīvas nestabilitātes pazīmes (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, svīšana un sirds ritma traucējumi). Papildu pazīmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par NMS, vai rodas neizskaidrojami augsta ķermeņa temperatūra bez papildu NMS klīniskajām izpausmēm, *ADASUVE* lietošana jāpārtrauc.

Hipotensija

Par vieglas pakāpes hipotensiju tika ziņots īslaicīgos (24 stundu), placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar trauksmi lietojot *ADASUVE*. Ja ir nepieciešama vazopresora terapija, priekšroka dodama noradrenalīnam vai fenilefrīnam. Adrenalīnu nevajadzētu lietot, jo bēta-adrenoceptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju loksapīna izraisītas daļējas alfa-adrenoceptoru blokādes apstākļos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā sistēma

Nav pieejami dati par *ADASUVE* lietošanu pacientiem ar kardiovaskulārām pamatslimībām. *ADASUVE* nav ieteicams pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām (ja anamnēzē ir miokarda infarkts vai sirds išēmiskā slimība, sirds mazspēja vai vadīšanas traucējumi), cerebrovaskulārām slimībām vai stāvokļiem, kas varētu radīt pacientiem noslieci uz hipotensiju (dehidratācija, hipovolēmija un terapija ar antihipertensīvām zālēm).

QT intervāls

Klīniski nozīmīga QT pagarināšanās nerodas saistībā ar vienu vai atkārtotām *ADASUVE* devām. Jāievēro piesardzība, ja *ADASUVE* lieto pacientiem ar zināmām kardiovaskulārām slimībām vai QT pagarināšanos ģimenes anamnēzē, kā arī vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas pagarina QT intervālu. QTc pagarināšanās iespējamais risks mijiedarbības dēļ ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu, nav zināms.

Krampji / konvulsijas

Loksapīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar krampjiem anamnēzē, jo tas pazemina krampju sliekšni. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri perorāli saņem loksapīnu antipsihotisko devu līmenī, un krampji var rasties epilepsijas pacientiem, pat ja viņi joprojām saņem parasto pretkrampju līdzekļu terapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antiholīnērgiskā darbība

Antiholīnērgiskās darbības dēļ *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar glaukomu vai noslieci uz urīna retenci, jo īpaši, vienlaicīgi lietojot antiholīnērgiskā tipa pretparkinsonisma līdzekļus.

Intoksikācija vai fiziska slimība (delīrijs)

Nav novērtēts *ADASUVE* drošums un efektivitāte pacientiem ar intoksikācijas vai fiziskas slimības (delīrija) izraisītu trauksmi. *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar intoksikāciju vai delīriju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagas ādas blakusparādības (SĀB)

Saistībā ar loksapīnu saturošu zāļu lietošanu ir ziņots par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kas var būt bīstama dzīvībai vai letāla. Pacienti jāinformē par DRESS pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jānovēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja pacientam, lietojot loksapīnu, ir radusies DRESS, ārstēšanu ar loksapīnu saturošiem līdzekļiem nedrīkst atsākt.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Benzodiazepīnu vai citu hipnosedatīvu vai elpošanu nomācošu līdzekļu vienlaicīga lietošana var būt saistīta ar pārmērīgu sedāciju un elpošanas nomākumu vai elpošanas mazspēju. Ja uzskata, ka, lietojot loksapīnu, nepieciešama benzodiazepīnu terapija, jāvēro, vai pacientiem nerodas pārmērīga sedācija un ortostatiska hipotensija.

Pētījumā par kombinētu loksapīna inhalācijās un intramuskulāru 1mg lorazepāma lietošanu nekonstatēja nekādu nozīmīgu ietekmi uz elpošanas frekvenci, pulsa oksimetriju, asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu, salīdzinot ar atsevišķu šo zāļu lietošanu. Netika veikti pētījumi ar augstākām lorazepāma devām. Kombinācijas ietekme uz sedāciju bija papildinoša.

Iespējamība, ka *ADASUVE* ietekmēs citu zāļu iedarbību

Nav gaidāma klīniski nozīmīga loksapīna farmakokinētiska mijiedarbība ar zālēm, ko vai nu metabolizē citohroma P450 (CYP450) izozīmi, vai glikuronizē cilvēka uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāze (UGT's).

Jāievēro piesardzība, kombinējot loksapīnu ar citām zālēm, kas pazemina krampju sliekšni, piemēram, fenotiazīnu vai butirofenoniem, klozapīnu, tricikliskajiem antidepresantiem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), tramadolu, meflohīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

In vitro pētījumi liecināja, ka loksapīns nav P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, bet inhibē P-gp. Tomēr terapeitiskās koncentrācijās nav gaidāms, ka tas klīniski nozīmīgā veidā inhibēs P-gp mediēto citu zāļu transportu.

Ņemot vērā loksapīna galveno ietekmi uz *CNS*, *ADASUVE* piesardzīgi jālieto kombinācijā ar alkoholu vai citām centrālas iedarbības zālēm, piemēram, anksiolītiskiem līdzekļiem, lielāko daļu antipsihotisko līdzekļu, miega līdzekļiem, opiātiem u. c. Loksapīna lietošana pacientiem ar alkohola vai zāļu intoksikāciju (ārsta izrakstītu vai nelegālo zāļu) nav novērtēta. Loksapīns var izraisīt smagu elpošanas nomākumu, ja to kombinē ar citiem *CNS* depresantiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iespējamība, ka citas zāles ietekmēs *ADASUVE* iedarbību

Loksapīns ir flavīnu saturošo mono-oksigenāžu (*FMOs*) un vairāku CYP450 izozīmu substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ metaboliskas mijiedarbības risks, ko izraisa ietekme uz atsevišķu izoformu, ir ierobežots. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar citām zālēm, kas ir šo enzīmu inhibitori vai induktori, īpaši tad, ja vienlaicīgi lietotās zāles inhibē vai inducē vairākus no loksapīna metabolismā iesaistītajiem enzīmiem. Šādas zāles var mainīt *ADASUVE* efektivitāti un drošumu neregulārā veidā. Ja iespējams, jāizvairās no CYP1A2 inhibitoru (piemēram, fluvoksamīna, ciprofloksacīna, enoksacīna, propranolola un refekoksība) vienlaicīgas lietošanas.

Adrenalīns

Loksapīna un adrenalīna vienlaicīga lietošana var pastiprināt hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jaundzimušajiem, kuri atkārtoti tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu iedarbībai grūtniecības trešā trimestra laikā, pēc dzemdībām ir blakusparādību risks, ieskaitot ekstrapiramidālus un/vai atcelšanas simptomus, kas var būt dažādas smaguma pakāpes un ilguma. Ir ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniju, trīci, miegainību, respiratoro distresu vai barošanas traucējumiem. Tādēļ jāapsver jaundzimušo novērošana. *ADASUVE* grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Loksapīna vai tā metabolītu izdalīšanās apjoms mātes pienā cilvēkiem nav zināms. Tomēr ir konstatēts, ka loksapīns un tā metabolīti nonāk pienā suņiem laktācijas periodā. Pacientēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti 48 stundas pēc loksapīna lietošanas un izliet šajā laikā radušos pienu.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par loksapīna ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Ir zināms, ka cilvēkiem ilgstoša terapija ar antipsihotiskiem līdzekļiem var izraisīt libido zudumu un amenoreju. Žurku mātītēm ir novērota ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADASUVE būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās sedācijas/miegainības, noguruma vai reiboņa dēļ pacienti nedrīkst apkalpot bīstamus mehānismus, tostarp mehāniskus transportlīdzekļus, līdz viņi nav pilnīgi droši, ka loksapīns viņus nav nevēlami ietekmējis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Blakusparādību novērtējums pēc klīnisko pētījumu datiem pamatojas uz diviem 3. fāzes un vienu 2A fāzes īslaicīgiem (24 stundu) placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros tika iekļauti 524 pieauguši pacienti ar trauksmi, kas saistīta ar šizofrēniju vai bipolāriem traucējumiem.

Šajos pētījumos bronhu spazmas tika atklātas reti. Tomēr īpašos 1. fāzes klīniskā drošuma pētījumos iekļautajiem astmas un HOPS pacientiem bieži ziņoja par bronhu spazmām, un bieži bija nepieciešama ārstēšana ar īslaicīgas darbības beta-agonistu bronhodilatatoru. Tāpēc *ADASUVE* ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir astma, HOPS vai cita aktīva elpceļu slimība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Blakusparādības, par kurām visbiežāk tika ziņots *ADASUVE* terapijas laikā, bija garšas sajūtas pārmaiņas, sedācija/miegainība un reibonis (reibonis pēc placebo lietošanas radās biežāk nekā pēc loksapīna lietošanas).

Blakusparādību apkopojums tabulā

Turpmāk uzskaitītās blakusparādības iedalītas atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$).

1. tabula: Blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija
Nervu sistēmas traucējumi Ļoti bieži: sedācija/miegainība Bieži: reibonis Retāk: distonija, diskinēzija, okulogirācija, trīce, akatīzija/nemiers
Asinsvadu sistēmas traucējumi Retāk: hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži: rīkles kairinājums Retāk: bronhu spazmas (arī elpas trūkums)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: garšas sajūtas pārmaiņas Bieži: sausa mute
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Bieži: nogurums

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Bronhu spazmas

Īslaicīgos (24 stundu) placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar trauksmi, kas saistīta ar šizofrēniju, vai bipolāriem traucējumiem bez aktīvas elpceļu slimības, bronhu spazmas un iespējamus bronhu spazmu simptomus (kas ietvēra arī ziņojumus par sēcošu elpošanu, elpas trūkumu vai klepu) retāk novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar *ADASUVE*. Tomēr placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar vieglas līdz vidējas pakāpes persistējošu astmu vai vidējas līdz smagas pakāpes HOPS par bronhu spazmām kā blakusparādību ziņoja ļoti bieži. Lielāka daļa šo reakciju radās 25 minūšu laikā pēc devas lietošanas, bija vieglas līdz vidējas intensitātes, un tās varēja novērst ar bronhodilatatora inhalāciju.

Blakusparādības, kas konstatētas, ilgstoši perorāli lietojot loksapīnu

Blakusparādības, par kurām ziņots ilgstoši perorāli lietojot loksapīnu, ir sedācija un miegainība, ekstrapiramidāli simptomi (piemēram, trīce, akatīzija, rigiditāte un distonija), kardiovaskulāras reakcijas (piemēram, tahikardija, hipotensija, hipertensija, ortostatiska hipotensija, reibonis un sinkope) un antiholīnērgiskas reakcijas (piemēram, acu sausums, neskaidra redze un urīna aizture).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nav ziņots par *ADASUVE* pārdozēšanu.

Simptomi

Netīšas pārdozēšanas gadījumā pazīmes un simptomi ir atkarīgi no lietoto devu vienību skaita un pacienta individuālās panesības. Saistībā ar loksapīna farmakoloģisko darbību klīniskā aina var variēt no viegla CNS un kardiovaskulārās sistēmas nomākuma līdz dziļai hipotensijai, elpošanas nomākumam un bezsamaņai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāpatur prātā ekstrapiramidālu simptomu un/vai krampju rašanās iespējamība. Ir ziņots arī par nieru mazspēju pēc perorālas loksapīna pārdozēšanas.

Ārstēšana

Pārdozēšanas ārstēšana pamatā ir simptomātiska un uzturoša. Iespējama smaga hipotensija pēc noradrenalīna vai fenilefrīna ievadīšanas. Adrenalīnu nedrīkst lietot, jo tā lietošana pacientiem ar daļēju adrenerģisku blokādi var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Smagas ekstrapiramidālas reakcijas jāārstē, ievadot antiholīnerģiskus antiparkinsonisma līdzekļus vai difenhidramīna hidrohlorīdu un vajadzības gadījumā uzsākot pretkrampju terapiju. Papildu pasākumi ir skābekļa ieelpošana un intravenoza šķidrumu ievadīšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiski līdzekļi, antipsihotiski līdzekļi; ATĶ kods: N05AH01

Pastāv pieņēmums, ka loksapīna efektivitāte ir saistīta ar dopamīna D2 receptoru un serotonīna 5-HT_{2A} receptoru augstu afinitātes antagonismu. Loksapīns piesaistās noradrenerģiskiem, histamīnerģiskiem un holīnerģiskiem receptoriem, un mijiedarbība ar šīm sistēmām var ietekmēt tā farmakoloģiskās iedarbības spektru.

Vairākām dzīvnieku sugām ir novērotas uzbudināmības pārmaiņas zemgarozas kavēšanas centros, kas saistītas ar nomierinošo iedarbību un agresīvas uzvedības nomākšanu.

Klīniskā efektivitāte

Divos 3. fāzes pētījumos iekļāva pacientus ar akūtu trauksmi vismaz vidējā līmenī (14 vai vairāk atbilstoši pozitīvā un negatīvā sindroma skalai (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*) un uzbudinājuma komponenta (*Excited Component – PEC*) skalai (vāja impulsu kontrole, spriedze, naidīgums, nevēlēšanās sadarboties un uzbudinājums). Iekļaušanai pētījumā 004-301 bija nepieciešama šizofrēnijas diagnoze. Iekļaušanai pētījumā 004-302 bija nepieciešama bipolāru traucējumu diagnoze (pašreizēja mānijas vai jaukta epizode). Pacienti bija būtiska un ilgstoša psihiatriska slimība (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. izdevums (DSM-IV)), pamatojoties uz gadiem ilgu slimību kopš diagnozes noteikšanas un iepriekšējām hospitalizācijām. Pacientus nejaušināti iedalīja placebo, *ADASUVE* 4,5 mg un *ADASUVE* 9,1 mg grupās.

Nejaušināti iedalīto pacientu vidējais vecums bija 43,1 gadi pētījumā 004-301 un 40,8 gadi pētījumā 004-302; jauni pieaugušie (18-25 gadu vecumā) bija nedaudz (7,3 %) pārstāvēti katrā pētījumā. Sievietes šizofrēnijas pētījumā bija nedaudz pārstāvētas (26,5 %), un apmēram puse pacientu pētījumā 004-302 bija vīrieši (49,7 %). Apmēram 35 % pacientu ar šizofrēniju devas saņemšanas laikā vienlaicīgi lietoja antipsihotiskus līdzekļus, un apmēram 13 % pacientu ar bipolāriem traucējumiem lietoja šīs zāles. Lielākā daļa pacientu abos 3. fāzes pētījumos bija smēķētāji, un apmēram 82 % pacientu ar šizofrēniju un 74 % pacientu ar bipolāriem traucējumiem attiecīgajā laikā smēķēja.

Pēc pirmās devas otrā deva tika ievadīta vismaz divas stundas pēc tam, kad trauksme nebija pietiekami novērsta. Trešo devu vajadzības gadījumā ievadīja vismaz četras stundas pēc otrās devas. Glābšanas terapija (intramuskulāri lorazepāms) tika ievadīta medicīnisku indikāciju gadījumā. Primārais mērķa kritērijs bija *PEC* punktu absolūtā izmaiņa no sākotnējā lieluma līdz divām stundām pēc pirmās devas attiecībā uz abām *ADASUVE* devām salīdzinājumā ar placebo. Citi mērķa kritēriji bija *PEC* un klīnisko vispārējo ietekmi – uzlabošanos (*Clinical Global Impression – Improvement – CGI-I*) uzrādījušie pacienti divas stundas pēc pirmās devas un kopējais pacientu skaits katrā grupā, kas saņēma 1, 2, vai 3 devas pētījuma terapijas ietvaros ar glābšanas terapiju un bez tās. Par reaģējušiem pacientiem uzskatīja pacientus ar kopējo *PEC* punktu ≥ 40 % palielināšanos no sākotnējā līmeņa vai pacientus ar *CGI-I* novērtējuma punktu 1 (ļoti ievērojama uzlabošanās) vai 2 (ievērojama uzlabošanās).

Samazināta trauksme tika konstatēta 10 minūtes pēc pirmās devas pirmās novērtēšanas laikā, un visās turpmākajās novērtēšanās 24 stundu izvērtēšanas periodā, lietojot gan 4,5 mg, gan 9,1 mg devas gan šizofrēnijas, gan bipolāru traucējumu pacientiem.

Populācijas apakšgrupu (vecuma, rases un dzimuma) pārbaude neatklāja atšķirīgu reaktivitāti šajās apakšgrupās.

Svarīgākie rezultāti attēloti nākamajā tabulā.

Galveno efektivitātes pētījumu svarīgākie rezultāti: *ADASUVE* 4,5 mg, 9,1 mg un placebo salīdzinājums

	Pētījums Pacienti	004-301 Šizofrēnija			004-302 Bipolāri traucējumi		
	Terapija N	PBO 115	4,5 m g 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
<i>PEC</i> izmaiņas	Sākotnējais līmenis	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Pārmaiņas 2 h pēc devas	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SN	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
<i>PEC</i> reaģējušie	30 min. pēc devas	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 h pēc devas	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
<i>CGI-I</i> reaģējušie	% CGI-I reaģējušie	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
nepieciešamās devas	Viena	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Divas	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Trīs	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	glābšana	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

*= p<0,0001 ⁺= p<0,01

PEC reaģējušie = ≥ 40 % izmaiņas no *PEC* sākotnējā līmeņa;

CGI-I reaģējušie = novērtējuma punkti 1 (ļoti ievērojama uzlabošanās) vai 2 (ievērojama uzlabošanās)

PBO = placebo SN = standartnovirze

Atbalstošā 2. fāzes vienas devas pētījumā tika iekļauti 129 pacienti ar šizofrēniju un šizoafektīviem traucējumiem. *PEC* izmaiņu samazināšanās pēc divām stundām bija: -5,0 placebo grupai, -6,7 *ADASUVE* 4,5 mg grupai un -8,6 (p<0,001) *ADASUVE* 9,1 mg grupai. Glābšanas terapija tika izmantota attiecīgi 32,6 %, 11,1 % un 14,6 % pacientu.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt *ADASUVE* pētījumu rezultātus pediātriskās populācijas apakšgrupā no dzimšanas līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam par šizofrēnijas terapiju un apakšgrupā no dzimšanas līdz mazāk nekā 10 gadu vecumam par bipolāru traucējumu terapiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt *ADASUVE* pētījumu rezultātus pediātriskās populācijas apakšgrupā no 12 gadu līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam par šizofrēnijas terapiju un

apakšgrupā no 10 gadu līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam par bipolāru traucējumu terapiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ievadot *ADASUVE*, loksapīns ātri uzsūcas ar maksimālās koncentrācijas plazmā mediāno laiku (T_{max}) divas minūtes. Loksapīna iedarbība pirmajās divās stundās pēc ievadīšanas (AUC_{0-2h} , agrīns iedarbības rādītājs, kas ir būtisks attiecībā uz terapeitiskā efekta sākumu) bija 25,6 ng*h/ml attiecībā uz 4,5 mg devu un 66,7 ng*h/ml attiecībā uz 9,1 mg devu veseliem cilvēkiem.

Loksapīna farmakokinētiskos rādītājus noteica cilvēkiem, kuri saņēma ilgstošu, stabilu antipsihotisko terapiju, pēc atkārtotas *ADASUVE* ievadīšanas reizi četrās stundās, pavisam trīs devas (4,5 mg vai 9,1 mg). Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija līdzīga pēc *ADASUVE* pirmās un trešās devas, kas liecina par minimālu akumulāciju, ievadot devas ar četru stundu intervālu.

Sadalījums

Loksapīns ātri izdalās no plazmas un nokļūst audos. Pētījumi ar dzīvniekiem pēc perorālas ievadīšanas liecina, ka vispirms tas nokļūst plaušās, smadzenēs, liesā, sirdī un nierēs. 96,6 % loksapīna piesaistās cilvēka plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Loksapīns intensīvi metabolizējas aknās, kur veidojas vairāki metabolīti. Galvenais metabolisma mehānisms ir hidroksilācija, veidojoties 8-OH-loksapīnam un 7-OH-loksapīnam, N-oksidācija, veidojoties loksapīna N-oksīdam, un demetilācija, veidojoties amoksapīnam. Attiecībā uz *ADASUVE* cilvēka organismā novērotā metabolītu secība (pamatojoties uz sistēmisko iedarbību) bija 8-OH-loksapīns >> loksapīna N oksīds > 7-OH-loksapīns > amoksapīns, un 8-OH-loksapīna līmenis plazmā bija līdzīgs sākotnējā savienojuma līmenim. 8-OH-loksapīns nav farmakoloģiski aktīvs pie D2 receptoriem, bet mazākā apjomā esošajam metabolītam, 7-OH-loksapīnam, ir augsta piesaistīšanās afinitāte pie D2 receptoriem.

Loksapīns ir vairāku CYP450 izozīmu substrāts; *in vitro* pētījumi parādīja, ka 7-OH-loksapīnu veido galvenokārt CYPs 3A4 un 2D6, 8-OH-loksapīnu veido galvenokārt CYP1A2, amoksapīnu veido galvenokārt CYP3A4, 2C19, un 2C8, un loksapīna N-oksīdu veido FMOs.

Loksapīna un tā metabolītu (amoksapīna, 7-OH-loksapīna, 8-OH-loksapīna un loksapīna-N-oksīda) spēja inhibēt CYP450-mediēto zaļu metabolismu tika pārbaudīta *in vitro* attiecībā uz CYPs 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4. Netika novērota būtiska inhibēšana. *In vitro* pētījumi rāda, ka loksapīns un 8-OH-loksapīns nav CYP 1A2, 2B6 vai 3A4 enzīmu induktori klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Turklāt, *in vitro* pētījumi rāda, ka loksapīns un 8-OH-loksapīns nav UTG1A1, 1a3, 1A4, 2B7 un 2B15 inhibitori.

Eliminācija

Loksapīna ekskrecija notiek galvenokārt pirmajās 24 stundās. Metabolīti konjugātu veidā tiek izvadīti ar urīnu un nekonjugētā veidā ar izkārnījumiem. Terminālais eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) ir no sešām līdz astoņām stundām.

Linearitāte/nelinearitāte

Loksapīna vidējā koncentrācija plazmā pēc *ADASUVE* ievadīšanas bija lineāra virs klīniskā devu diapazonā. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} , un C_{max} palielinājās no devas atkarīgā veidā.

Farmakokinētika īpašās pacientu populācijās

Smēķētāji

Populācijas farmakokinētikas analīze, kurā salīdzināja iedarbību smēķētājiem un nesmēķētājiem, liecināja, ka smēķēšana, kas inducē CYP1A2, minimāli ietekmē *ADASUVE* iedarbību. Smēķēšanas dēļ devu nav nepieciešams pielāgot.

Sievietēm smēķētājām *ADASUVE* un tā aktīvā metabolīta 7-OH-loksapīna iedarbība (AUC_{inf}) ir mazāka nekā sievietēm, kuras nesmēķē (7-OH-loksapīna/loksapīna attiecība ir attiecīgi 84 % un 109 %), kas, iespējams, ir saistīts ar loksapīna klīrensa palielināšanos smēķētājām.

Demogrāfija

Pēc *ADASUVE* ievadīšanas nebija būtiskas atšķirības loksapīna iedarbībā un sadalījumā atkarībā no vecuma, dzimuma, rases ķermeņa masas vai ķermeņa masas indeksa (KMI).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot izmaiņas reproduktīvajos audos saistībā ar loksapīna paplašināto farmakoloģisko iedarbību. Līdzīgas izmaiņas, piemēram, ginekomastija, ir zināmas arī cilvēkiem, bet tikai pēc ilgstošas zāļu lietošanas, kas izraisa hiperprolaktinēmiju.

Žurku mātītes nepārojās persistējošu pārošanās cikla traucējumu dēļ pēc perorālas terapijas ar loksapīnu. Embrija/augļa attīstības un perinatālie pētījumi liecināja par aizkavētu attīstību (samazināts svars, aizkavēta osifikācija, hidronefroze, hidroureters, un/vai paplašinātas nieru bļodiņas ar samazinātām nieru kārpīnām vai bez tām) kā arī lielāks perinatālā un neonatālā periodā mirušo mazuļu skaits žurkām, kas, sākot no grūtniecības vidus posma, saņēma perorālās devas, kas bija mazākas par maksimālo cilvēkiem ieteicamo *ADASUVE* devu uz mg/m^2 (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā maisiņā līdz zāļu lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltais inhalators (korpuss) ir pagatavots no medicīnā izmantojama polikarbonāta.

Katrs inhalators tiek piegādāts aizzīmogotā vairākslāņu alumīnija folijas maisiņā.

ADASUVE 4,5 mg tiek piegādāts kastītē, kurā ir 1 vai 5 inhalatori.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/823/001 (5 vienas devas inhalatori)
EU/1/13/823/003 (1 vienas devas inhalators)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 20. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADASUVE 9,1mg inhalācijas pulveris, dozēts

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs vienas devas inhalators satur 10 mg loksapīna (loxapine) un izdala 9,1 mg loksapīna .

3. ZĀĻU FORMA

Inhalācijas pulveris, dozēts (inhalācijas pulveris).

Balta ierīce ar iemutni vienā galā un no otra gala izvirzītu izvelkamu plāksnīti.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ADASUVE ir indicēts vieglas līdz vidējas trauksmes ātrai kontrolei pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju vai bipolāriem traucējumiem. Pacientiem jāsaņem regulāra ārstēšana uzreiz pēc akūto trauksmes simptomu kontroles.

4.2. Devas un lietošanas veids

ADASUVE lieto medicīnas iestādē tiešā veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pirmajā stundā pēc katras devas ievadīšanas pacients jānovēro, vai neattīstās bronhu spazmu pazīmes un simptomi.

Jābūt pieejamiem īslaicīgas darbības beta-agonistu grupas bronhodilatatoriem iespējamu smagu respiratoro blakusparādību (bronhu spazmu) ārstēšanai.

Devas

ADASUVE ieteicamā sākumdeva ir 9,1 mg. Otro devu var lietot pēc divām stundām, ja nepieciešams. Nevajadzētu lietot vairāk par divām devām.

Var lietot mazāku devu – 4,5 mg, ja pacients iepriekš nav panesis 9,1 mg devu vai ja ārsts ir izlēmis, ka mazāka deva ir piemērotāka.

Gados vecāki cilvēki

ADASUVE drošums un efektivitāte pacientiem vecākiem par 65 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

ADASUVE nav pētīts pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem. Dati nav pieejami.

Pediatriskā populācija

ADASUVE drošums un efektivitāte bērniem (vecumā līdz 18 gadiem) gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Inhalēšanai. Zāles ir iepakotas aizzīmogatā maisiņā.

Kad nepieciešams, zāles jāizņem no maisiņa. Kad izvelkamā plāksnīte ir izņemta, iedegas zaļa gaisma, kas liecina, ka zāles ir gatavas lietošanai (piezīme: zāles jāizlieto 15 minūšu laikā pēc plāksnītes izvilksanas). Lai zāles izdalītos, pacients inhalē, caur iemutni veicot vienmērīgu, dziļu ieelpu. Pabeidzot inhalāciju, pacients izņem iemutni no mutes un uz neilgu laiku aiztur elpu. Zāles ir izdalījušās, kad zaļā gaisma nodziest. Ierīces ārpusē lietošanas laikā var sasilt. Tas ir normāli.

Pilnīgi norādījumi par *ADASUVE* lietošanu atrodami lietošanas instrukcijas daļā, kas paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai pret amoksapīnu.

Pacienti ar akūtām respiratorām izpausmēm/simptomiem (piemēram, sēcošu elpošanu) vai ar aktīvām elpceļu slimībām (piemēram, pacientiem ar astmu vai hronisku obstruktīvu plaušu slimību [HOPS] (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ir svarīgi lietot *ADASUVE* inhalatoru pareizi, lai ievadītu pilnu loksapīna devu. Veselības aprūpes speciālistiem jānodrošina, lai pacients lietotu inhalatoru pareizi.

ADASUVE efektivitāte var samazināties, ja pacienti vienlaicīgi lieto citas zāles, galvenokārt citus antipsihotiskus līdzekļus.

Bronhu spazmas

Ir ziņots par bronhu spazmām pēc *ADUSUVE* lietošanas, it īpaši astmas vai HOPS pacientiem parasti tika ziņots bronhu spazmu rašanos 25 minūšu laikā pēc devas saņemšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Līdz ar to *ADASUVE* ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir astma vai HOPS, kā arī pacientiem ar akūtām respiratorām pazīmēm/simptomiem (piem., sēkšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu). *ADASUVE* nav pētīts pacientiem, kam ir cits plaušu slimības veids. Pirmajā stundā pēc *ADASUVE* lietošanas ir ieteicams pacientu novērot, vai neattīstās bronhu spazmu pazīmes un simptomi. Pacientiem, kuriem var attīstīties bronhu spazmas, jāapsver ārstēšana ar īslaicīgas darbības beta-agonistu bronhodilatatoru, piem., salbutamolu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

ADASUVE nedrīkst atkārtoti lietot pacientiem, kuriem rodas jebkādas respiratoras izpausmes/simptomi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hipoventilācija

Ņemot vērā loksapīna galveno ietekmi uz centrālo nervu sistēmu (CNS), *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar elpošanas traucējumiem, piemēram, pacientiem ar samazinātu modrību vai pacientiem ar CNS nomākumu, ko izraisījis alkohols vai citas centrālas iedarbības zāles, piemēram, anksiolītiskie līdzekļi, lielākā daļa antipsihotisko līdzekļu, miega līdzekļi, opiāti u. c. (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti ar demences izraisītu psihozi

ADASUVE nav pētīts gados vecākiem pacientiem, ieskaitot pacientus ar demences izraisītu psihozi. Klīniskos pētījumos ar atipiskām un tradicionālām antipsihotiskām zālēm ir pierādīts, ka gados

vecākiem pacientiem ar demences izraisītu psihozi ir paaugstināts nāves risks salīdzinājumā ar placebo grupu. *ADASUVE* nav indicēts terapijai pacientiem ar demences izraisītu psihozi.

Ekstrapiramidāli simptomi

Ekstrapiramidāli simptomi (ieskaitot akūtu distoniju) ir zināma antipsihotisko līdzekļu grupas ietekme. *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar ekstrapiramidāliem simptomiem anamnēzē.

Tardīvā diskinēzija

Ja ar loksapīnu ārstētiem pacientiem rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver terapijas pārtraukšana. Šie simptomi var īslaicīgi pastiprināties vai pat var rasties pēc terapijas pārtraukšanas.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (*Neuroleptic malignant syndrome – NMS*)

NMS klīniskās izpausmes ir hiperpireksija, muskuļu rigiditāte, psihiskā stāvokļa izmaiņas un veģetatīvas nestabilitātes pazīmes (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, svīšana un sirds ritma traucējumi). Papildu pazīmes var būt paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Ja pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par NMS, vai rodas neizskaidrojami augsta ķermeņa temperatūra bez papildu NMS klīniskajām izpausmēm, *ADASUVE* lietošana jāpārtrauc.

Hipotensija

Par vieglas pakāpes hipotensiju tika ziņots īslaicīgos (24 stundu), placebo kontrolētos pētījumos, pacientiem ar trauksmi lietojot *ADASUVE*. Ja ir nepieciešama vazopresora terapija, priekšroka dodama noradrenalīnam vai fenilefrīnam. Adrenalīnu nevajadzētu lietot, jo bēta-adrenoceptoru stimulācija var pastiprināt hipotensiju loksapīna izraisītas daļējas alfa-adrenoceptoru blokādes apstākļos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kardiovaskulārā sistēma

Nav pieejami dati par *ADASUVE* lietošanu pacientiem ar kardiovaskulārām pamatslimībām. *ADASUVE* nav ieteicams pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām (ja anamnēzē ir miokarda infarkts vai sirds išēmiskā slimība, sirds mazspēja vai vadīšanas traucējumi), cerebrovaskulārām slimībām vai stāvokļiem, kas varētu radīt pacientiem noslieci uz hipotensiju (dehidratācija, hipovolēmija un terapija ar antihipertensīvām zālēm).

QT intervāls

Klīniski nozīmīga QT pagarināšanās nerodas saistībā ar vienu vai atkārtotām *ADASUVE* devām. Jāievēro piesardzība, ja *ADASUVE* lieto pacientiem ar zināmām kardiovaskulārām slimībām vai QT pagarināšanos ģimenes anamnēzē, kā arī vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas pagarina QT intervālu. QTc pagarināšanās iespējama risks mijiedarbības dēļ ar zālēm, kas pagarina QTc intervālu, nav zināms.

Krampji / konvulsijas

Loksapīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar krampjiem anamnēzē, jo tas pazemina krampju sliekšni. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri perorāli saņem loksapīnu antipsihotisko devu līmenī, un krampji var rasties epilepsijas pacientiem, pat ja viņi joprojām saņem parasto pretkrampju līdzekļu terapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antiholīnērgiskā darbība

Antiholīnērgiskās darbības dēļ *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar glaukomu vai noslieci uz urīna retenci, jo īpaši, vienlaicīgi lietojot antiholīnērgiskā tipa pretparkinsonisma līdzekļus.

Intoksikācija vai fiziska slimība (delīrijs)

Nav novērtēts *ADASUVE* drošums un efektivitāte pacientiem ar intoksikācijas vai fiziskas slimības (delīrija) izraisītu trauksmi. *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar intoksikāciju vai delīriju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagas ādas blakusparādības (SĀB)

Saistībā ar loksapīnu saturošu zāļu lietošanu ir ziņots par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), kas var būt bīstama dzīvībai vai letāla. Pacienti jāinformē par DRESS pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jānovēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja pacientam, lietojot loksapīnu, ir radusies DRESS, ārstēšanu ar loksapīnu saturošiem līdzekļiem nedrīkst atsākt.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Benzodiazepīnu vai citu hipnosedatīvu vai elpošanu nomācošu līdzekļu vienlaicīga lietošana var būt saistīta ar pārmērīgu sedāciju un elpošanas nomākumu vai elpošanas mazspēju. Ja uzskata, ka, lietojot loksapīnu, nepieciešama benzodiazepīnu terapija, jāvēro, vai pacientiem nerodas pārmērīga sedācija un ortostatiska hipotensija.

Pētījumā par kombinētu loksapīna inhalācijās un intramuskulāru 1mg lorazepāma lietošanu nekonstatēja nekādu nozīmīgu ietekmi uz elpošanas frekvenci, pulsa oksimetriju, asinsspiedienu un sirdsdarbības ātrumu, salīdzinot ar atsevišķu šo zāļu lietošanu. Netika veikti pētījumi ar augstākām lorazepāma devām. Kombinācijas ietekme uz sedāciju bija papildinoša.

Iespējamība, ka *ADASUVE* ietekmēs citu zāļu iedarbību

Nav gaidāma klīniski nozīmīga loksapīna farmakokinētiska mijiedarbība ar zālēm, ko vai nu metabolizē citohroma P450 (CYP450) izozīmi, vai glikuronizē cilvēka uridīna 5'-difosfoglikuronoziltransferāze (UGT's).

Jāievēro piesardzība, kombinējot loksapīnu ar citām zālēm, kas pazemina krampju sliekšni, piemēram, fenotiazīnu vai butirofenoniem, klozapīnu, tricikliskajiem antidepresantiem vai selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), tramadolu, meflohīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

In vitro pētījumi liecināja, ka loksapīns nav P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, bet inhibē P-gp. Tomēr terapeitiskās koncentrācijās nav gaidāms, ka tas klīniski nozīmīgā veidā inhibēs P-gp mediēto citu zāļu transportu.

Ņemot vērā loksapīna galveno ietekmi uz *CNS*, *ADASUVE* piesardzīgi jālieto kombinācijā ar alkoholu vai citām centrālas iedarbības zālēm, piemēram, anksiolītiskiem līdzekļiem, lielāko daļu antipsihotisko līdzekļu, miega līdzekļiem, opiātiem u. c. Loksapīna lietošana pacientiem ar alkohola vai zāļu intoksikāciju (ārsta izrakstītu vai nelegālo zāļu) nav novērtēta. Loksapīns var izraisīt smagu elpošanas nomākumu, ja to kombinē ar citiem *CNS* depresantiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iespējamība, ka citas zāles ietekmēs *ADASUVE* iedarbību

Loksapīns ir flavīnu saturošo mono-oksigenāžu (*FMOs*) un vairāku CYP450 izozīmu substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ metaboliskas mijiedarbības risks, ko izraisa ietekme uz atsevišķu izoformu, ir ierobežots. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar citām zālēm, kas ir šo enzīmu inhibitori vai induktori, īpaši tad, ja vienlaicīgi lietotās zāles inhibē vai inducē vairākus no loksapīna metabolismā iesaistītajiem enzīmiem. Šādas zāles var mainīt *ADASUVE* efektivitāti un drošumu neregulārā veidā. Ja iespējams, jāizvairās no CYP1A2 inhibitoru (piemēram, fluvoksamīna, ciprofloksacīna, enoksacīna, propranolola un refekoksība) vienlaicīgas lietošanas.

Adrenalīns

Loksapīna un adrenalīna vienlaicīga lietošana var pastiprināt hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Jaundzimušajiem, kuri atkārtoti tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu iedarbībai grūtniecības trešā trimestra laikā, pēc dzemdībām ir blakusparādību risks, ieskaitot ekstrapiramidālus un/vai atcelšanas simptomus, kas var būt dažādas smaguma pakāpes un ilguma. Ir ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniiju, trīci, miegainību, respiratoro distresu vai barošanas traucējumiem. Tādēļ jāapsver jaundzimušo novērošana. *ADASUVE* grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Loksapīna vai tā metabolītu izdalīšanās apjoms mātes pienā cilvēkiem nav zināms. Tomēr ir konstatēts, ka loksapīns un tā metabolīti nonāk pienā suņiem laktācijas periodā. Pacientēm jāiesaka nebarot bērnu ar krūti 48 stundas pēc loksapīna lietošanas un izliet šajā laikā radušos pienu.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par loksapīna ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Ir zināms, ka cilvēkiem ilgstoša terapija ar antipsihotiskiem līdzekļiem var izraisīt libido zudumu un amenoreju. Žurku mātītēm ir novērota ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADASUVE būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās sedācijas/miegainības, noguruma vai reiboņa dēļ pacienti nedrīkst apkalpot bīstamus mehānismus, tostarp mehāniskus transportlīdzekļus, līdz viņi nav pilnīgi droši, ka loksapīns viņus nav nevēlami ietekmējis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Blakusparādību novērtējums pēc klīnisko pētījumu datiem pamatojas uz diviem 3. fāzes un vienu 2A fāzes īslaicīgiem (24 stundu) placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros tika iekļauti 524 pieauguši pacienti ar trauksmi, kas saistīta ar šizofrēnijai bipolāriem traucējumiem

Šajos pētījumos bronhu spazmas tika atklātas reti. Tomēr īpašos 1. fāzes klīniskā drošuma pētījumos iekļautajiem astmas un HOPS pacientiem bieži ziņoja par bronhu spazmām, un bieži bija nepieciešama ārstēšana ar īslaicīgas darbības beta-agonistu bronhodilatatoru. Tāpēc *ADASUVE* ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir astma, HOPS vai cita aktīva elpceļu slimība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Blakusparādības, par kurām visbiežāk tika ziņots *ADASUVE* terapijas laikā, bija garšas sajūtas pārmaiņas, sedācija/miegainība un reibonis (reibonis pēc placebo lietošanas radās biežāk nekā pēc loksapīna lietošanas).

Blakusparādību apkopojums tabulā

Turpmāk uzskaitītās blakusparādības iedalītas atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$).

1. tabula: Blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija
Nervu sistēmas traucējumi Ļoti bieži: sedācija/miegainība Bieži: reibonis Retāk: distonija, diskinēzija, okulogirācija, trīce, akatīzija/nemiers
Asinsvadu sistēmas traucējumi Retāk: hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības Bieži: rīkles kairinājums Retāk: bronhu spazmas (arī elpas trūkums)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži: garšas sajūtas pārmaiņas Bieži: sausa mute
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Bieži: nogurums

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Bronhu spazmas

Īslaicīgos (24 stundu) placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar trauksmi, kas saistīta ar šizofrēniju, vai bipolāriem traucējumiem bez aktīvas elpceļu slimības, bronhu spazmas un iespējamus bronhu spazmu simptomus (kas ietvēra arī ziņojumus par sācošu elpošanu, elpas trūkumu vai klepu) retāk novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar *ADASUVE*. Tomēr placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar vieglas līdz vidējas pakāpes persistējošu astmu vai vidējas līdz smagas pakāpes HOPS par bronhu spazmām kā blakusparādību ziņoja ļoti bieži. Lielāka daļa šo reakciju radās 25 minūšu laikā pēc devas lietošanas, bija vieglas līdz vidējas intensitātes, un tās varēja novērst ar bronhodilatatora inhalāciju.

Blakusparādības, kas konstatētas, ilgstoši perorāli lietojot loksapīnu

Blakusparādības, par kurām ziņots, ilgstoši perorāli lietojot loksapīnu, ir sedācija un miegainība, ekstrapiramidāli simptomi (piemēram, trīce, akatīzija, rigiditāte un distonija), kardiovaskulāras reakcijas (piemēram, tahikardija, hipotensija, hipertensija, ortostatiska hipotensija, reibonis un sinkope) un antiholīnērgiskas reakcijas (piemēram, acu sausums, neskaidra redze un urīna aizture).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos nav ziņots par *ADASUVE* pārdozēšanu.

Simptomi

Netīšas pārdozēšanas gadījumā pazīmes un simptomi ir atkarīgi no lietoto devu vienību skaita un pacienta individuālās panesības. Saistībā ar loksapīna farmakoloģisko darbību klīniskā aina var variēt no viegla CNS un kardiovaskulārās sistēmas nomākuma līdz dziļai hipotensijai, elpošanas nomākumam un bezsamaņai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāpatur prātā ekstrapiramidālu simptomu un/vai krampju rašanās iespējamība. Ir ziņots arī par nieru mazspēju pēc perorālas loksapīna pārdozēšanas.

Ārstēšana

Pārdozēšanas ārstēšana pamatā ir simptomātiska un uzturoša. Iespējama smaga hipotensija pēc noradrenalīna vai fenilefrīna ievadīšanas. Adrenalīnu nedrīkst lietot, jo tā lietošana pacientiem ar daļēju adrenerģisku blokādi var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Smagas ekstrapiramidālas reakcijas jāārstē, ievadot antiholīnerģiskus antiparkinsonisma līdzekļus vai difenhidramīna hidrohlorīdu un vajadzības gadījumā uzsākot pretkrampju terapiju. Papildu pasākumi ir skābekļa ieelpošana un intravenoza šķidrumu ievadīšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiski līdzekļi, antipsihotiski līdzekļi; ATK kods: N05AH01

Pastāv pieņēmums, ka loksapīna efektivitāte ir saistīta ar dopamīna D2 receptoru un serotonīna 5-HT_{2A} receptoru augstu afinitātes antagonismu. Loksapīns piesaistās noradrenerģiskiem, histamīnerģiskiem un holīnerģiskiem receptoriem, un mijiedarbība ar šīm sistēmām var ietekmēt tā farmakoloģiskās iedarbības spektru.

Vairākām dzīvnieku sugām ir novērotas uzbudināmības pārmaiņas zemgarozas kavēšanas centros, kas saistītas ar nomierinošo iedarbību un agresīvas uzvedības nomākšanu.

Klīniskā efektivitāte

Divos 3. fāzes pētījumos iekļāva pacientus ar akūtu trauksmi vismaz vidējā līmenī (14 vai vairāk atbilstoši pozitīvā un negatīvā sindroma skalai (*Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS*) un uzbudinājuma komponenta (*Excited Component – PEC*) skalai (vāja impulsu kontrole, spriedze, naidīgums, nevēlēšanās sadarboties un uzbudinājums). Iekļaušanai pētījumā 004-301 bija nepieciešama šizofrēnijas diagnoze. Iekļaušanai pētījumā 004-302 bija nepieciešama bipolāru traucējumu diagnoze (pašreizēja mānijas vai jaukta epizode). Pacienti bija būtiska un ilgstoša psihiatriska slimība (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. izdevums (DSM-IV)), pamatojoties uz gadiem ilgu slimību kopš diagnozes noteikšanas un iepriekšējām hospitalizācijām. Pacientus nejaušināti iedalīja placebo, *ADASUVE* 4,5 mg un *ADASUVE* 9,1 mg grupās.

Nejaušināti iedalīto pacientu vidējais vecums bija 43,1 gadi pētījumā 004-301 un 40,8 gadi pētījumā 004-302; jauni pieaugušie (18-25 gadu vecumā) bija nedaudz (7,3 %) pārstāvēti katrā pētījumā. Sievietes šizofrēnijas pētījumā bija nedaudz pārstāvētas (26,5 %), un apmēram puse pacientu pētījumā 004-302 bija vīrieši (49,7 %). Apmēram 35 % pacientu ar šizofrēniju devas saņemšanas laikā vienlaicīgi lietoja antipsihotiskus līdzekļus, un apmēram 13 % pacientu ar bipolāriem traucējumiem lietoja šīs zāles. Lielākā daļa pacientu abos 3. fāzes pētījumos bija smēķētāji, un apmēram 82 % pacientu ar šizofrēniju un 74 % pacientu ar bipolāriem traucējumiem attiecīgajā laikā smēķēja.

Pēc pirmās devas otrā deva tika ievadīta vismaz divas stundas pēc tam, kad trauksme nebija pietiekami novērsta. Trešo devu vajadzības gadījumā ievadīja vismaz četras stundas pēc otrās devas. Glābšanas terapija (intramuskulāri lorazepāms) tika ievadīta medicīnisku indikāciju gadījumā. Primārais mērķa kritērijs bija *PEC* punktu absolūtā izmaiņa no sākotnējā lieluma līdz divām stundām pēc pirmās devas attiecībā uz abām *ADASUVE* devām salīdzinājumā ar placebo. Citi mērķa kritēriji bija *PEC* un klīnisko vispārējo ietekmi – uzlabošanos (*Clinical Global Impression – Improvement – CGI-I*) uzrādījušie pacienti divas stundas pēc pirmās devas un kopējais pacientu skaits katrā grupā, kas saņēma 1, 2, vai 3 devas pētījuma terapijas ietvaros ar glābšanas terapiju un bez tās. Par reaģējušiem pacientiem uzskatīja pacientus ar kopējo *PEC* punktu ≥ 40 % palielināšanos no sākotnējā līmeņa vai pacientus ar *CGI-I* novērtējuma punktu 1 (ļoti ievērojama uzlabošanās) vai 2 (ievērojama uzlabošanās).

Samazināta trauksme tika konstatēta 10 minūtes pēc pirmās devas pirmās novērtēšanas laikā, un visās turpmākajās novērtēšanās 24 stundu izvērtēšanas periodā, lietojot gan 4,5 mg, gan 9,1 mg devas gan šizofrēnijas, gan bipolāru traucējumu pacientiem.

Populācijas apakšgrupu (vecuma, rases un dzimuma) pārbaude neatklāja atšķirīgu reaktivitāti šajās apakšgrupās.

Svarīgākie rezultāti attēloti nākamajā tabulā.

Galveno efektivitātes pētījumu svarīgākie rezultāti: *ADASUVE* 4,5 mg, 9,1 mg un placebo salīdzinājums

	Pētījums Pacienti	004-301 Šizofrēnija			004-302 Bipolāri traucējumi		
	Terapija N	PBO 115	4,5 m g 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
<i>PEC</i> izmaiņas	Sākotnējais līmenis	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Pārmaiņas 2 h pēc devas	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SN	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
<i>PEC</i> reaģējušie	30 min. pēc devas	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 h pēc devas	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
<i>CGI-I</i> reaģējušie	% CGI-I reaģējušie	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
nepieciešamās devas	Viena	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Divas	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Trīs	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Glābšana	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

*= p<0,0001 ⁺= p<0,01

PEC reaģējušie = ≥ 40 % izmaiņas no *PEC* sākotnējā līmeņa;

CGI-I reaģējušie = novērtējuma punkti 1 (ļoti ievērojama uzlabošanās) vai 2 (ievērojama uzlabošanās)

PBO = placebo SN = standartnovirze

Atbalstošā 2. fāzes vienas devas pētījumā tika iekļauti 129 pacienti ar šizofrēniju un šizoafektīviem traucējumiem. *PEC* izmaiņu samazināšanās pēc divām stundām bija: -5,0 placebo grupai, -6,7 *ADASUVE* 4,5 mg grupai un -8,6 (p<0,001) *ADASUVE* 9,1 mg grupai. Glābšanas terapija tika izmantota attiecīgi 32,6 %, 11,1 % un 14,6 % pacientu.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt *ADASUVE* pētījumu rezultātus pediātriskās populācijas apakšgrupā no dzimšanas līdz mazāk nekā 12 gadu vecumam par šizofrēnijas terapiju un apakšgrupā no dzimšanas līdz mazāk nekā 10 gadu vecumam par bipolāru traucējumu terapiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt *ADASUVE* pētījumu rezultātus pediātriskās populācijas apakšgrupā no 12 gadu līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam par šizofrēnijas terapiju un

apakšgrupā no 10 gadu līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam par bipolāru traucējumu terapiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ievadot *ADASUVE*, loksapīns ātri uzsūcas ar maksimālās koncentrācijas plazmā mediāno laiku (T_{max}) divas minūtes. Loksapīna iedarbība pirmajās divās stundās pēc ievadīšanas (AUC_{0-2h} , agrīns iedarbības rādītājs, kas ir būtisks attiecībā uz terapeitiskā efekta sākumu) bija 25,6 ng*h/ml attiecībā uz 4,5 mg devu un 66,7 ng*h/ml attiecībā uz 9,1 mg devu veseliem cilvēkiem.

Loksapīna farmakokinētiskos rādītājus noteica cilvēkiem, kuri saņēma ilgstošu, stabilu antipsihotisko terapiju, pēc atkārtotas *ADASUVE* ievadīšanas reizi četrās stundās, pavisam trīs devas (4,5 mg vai 9,1 mg). Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā bija līdzīga pēc *ADASUVE* pirmās un trešās devas, kas liecina par minimālu akumulāciju, ievadot devas ar četru stundu intervālu.

Sadalījums

Loksapīns ātri izdalās no plazmas un nokļūst audos. Pētījumi ar dzīvniekiem pēc perorālas ievadīšanas liecina, ka vispirms tas nokļūst plaušās, smadzenēs, liesā, sirdī un nierēs. 96,6 % loksapīna piesaistās cilvēka plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Loksapīns intensīvi metabolizējas aknās, kur veidojas vairāki metabolīti. Galvenais metabolisma mehānisms ir hidroksilācija, veidojoties 8-OH-loksapīnam un 7-OH-loksapīnam, N-oksidācija, veidojoties loksapīna N-oksīdam, un demetilācija, veidojoties amoksapīnam. Attiecībā uz *ADASUVE* cilvēka organismā novērotā metabolītu secība (pamatojoties uz sistēmisko iedarbību) bija 8-OH-loksapīns >> loksapīna N oksīds > 7-OH-loksapīns > amoksapīns, un 8-OH-loksapīna līmenis plazmā bija līdzīgs sākotnējā savienojuma līmenim. 8-OH-loksapīns nav farmakoloģiski aktīvs pie D2 receptoriem, bet mazākā apjomā esošajam metabolītam, 7-OH-loksapīnam, ir augsta piesaistīšanās afinitāte pie D2 receptoriem.

Loksapīns ir vairāku CYP450 izozīmu substrāts; *in vitro* pētījumi parādīja, ka 7-OH-loksapīnu veido galvenokārt CYPs 3A4 un 2D6, 8-OH-loksapīnu veido galvenokārt CYP1A2, amoksapīnu veido galvenokārt CYP3A4, 2C19, un 2C8, un loksapīna N-oksīdu veido FMOs.

Loksapīna un tā metabolītu (amoksapīna, 7-OH-loksapīna, 8-OH-loksapīna un loksapīna-N-oksīda) spēja inhibēt CYP450-mediēto zaļu metabolismu tika pārbaudīta *in vitro* attiecībā uz CYPs 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4. Netika novērota būtiska inhibēšana. *In vitro* pētījumi rāda, ka loksapīns un 8-OH-loksapīns nav CYP 1A2, 2B6 vai 3A4 enzīmu induktori klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Turklāt, *in vitro* pētījumi rāda, ka loksapīns un 8-OH-loksapīns nav UTG1A1, 1a3, 1A4, 2B7 un 2B15 inhibitori.

Eliminācija

Loksapīna ekskrēcija notiek galvenokārt pirmajās 24 stundās. Metabolīti konjugātu veidā tiek izvadīti ar urīnu un nekonjugētā veidā ar izkārnījumiem. Terminālais eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) ir no sešām līdz astoņām stundām.

Linearitāte/nelinearitāte

Loksapīna vidējā koncentrācija plazmā pēc *ADASUVE* ievadīšanas bija lineāra virs klīniskā devu diapazonā. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} , un C_{max} palielinājās no devas atkarīgā veidā.

Farmakokinētika īpašās pacientu populācijās

Smēķētāji

Populācijas farmakokinētikas analīze, kurā salīdzināja iedarbību smēķētājiem un nesmēķētājiem, liecināja, ka smēķēšana, kas inducē CYP1A2, minimāli ietekmē *ADASUVE* iedarbību. Smēķēšanas dēļ devu nav nepieciešams pielāgot.

Sievietēm smēķētājām *ADASUVE* un tā aktīvā metabolīta 7-OH-loksapīna iedarbība (AUC_{inf}) ir mazāka nekā sievietēm, kuras nesmēķē (7-OH-loksapīna/loksapīna attiecība ir attiecīgi 84 % un 109 %), kas, iespējams, ir saistīts ar loksapīna klīrensa palielināšanos smēķētājām.

Demogrāfija

Pēc *ADASUVE* ievadīšanas nebija būtiskas atšķirības loksapīna iedarbībā un sadalījumā atkarībā no vecuma, dzimuma, rases ķermeņa masas vai ķermeņa masas indeksa (KMI).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot izmaiņas reproduktīvajos audos saistībā ar loksapīna paplašināto farmakoloģisko iedarbību. Līdzīgas izmaiņas, piemēram, ginekomastija, ir zināmas arī cilvēkiem, bet tikai pēc ilgstošas zāļu lietošanas, kas izraisa hiperprolaktinēmiju.

Žurku mātītes nepārojās persistējošu pārošanās cikla traucējumu dēļ pēc perorālas terapijas ar loksapīnu. Embrija/augļa attīstības un perinatālie pētījumi liecināja par aizkavētu attīstību (samazināts svars, aizkavēta osifikācija, hidronefroze, hidroureters, un/vai paplašinātas nieru bļodiņas ar samazinātām nieru kārpīnām vai bez tām) kā arī lielāks perinatālā un neonatālā periodā mirušo mazuļu skaits žurkām, kas, sākot no grūtniecības vidus posma, saņēma perorālās devas, kas bija mazākas par maksimālo cilvēkiem ieteicamo *ADASUVE* devu uz mg/m^2 (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nav.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā maisiņā līdz zāļu lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas temperatūras apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Baltais inhalators (korpuss) ir pagatavots no medicīnā izmantojama polikarbonāta.

Katrs inhalators tiek piegādāts aizzīmogotā vairākslāņu alumīnija folijas maisiņā. *ADASUVE* 9,1 mg tiek piegādāts kastītē, kurā ir 1 vai 5 inhalatori.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/823/002 (5 vienas devas inhalatori)
EU/1/13/823/004 (1 vienas devas inhalators)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 20. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PADZ)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Riska mazināšanas papildu pasākumi

Pirms zāļu laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar kompetentajām valsts iestādēm par izglītojošu programmu.

RAĪ nodrošinās, ka pēc apspriešanas un saskaņošanas ar kompetentajām valsts iestādēm katrā dalībvalstī, kur *ADASUVE* tiks pārdots, laižot to tirgū un pēc tā laišanas tirgū visi veselības aprūpes speciālisti, kuri varētu lietot *ADASUVE*, tiks nodrošināti ar informācijas materiāliem, ko veido:

- zāļu apraksta (ZA), lietošanas instrukcijas un marķējuma teksts;
- izglītojoši materiāli veselības aprūpes speciālistiem.

Izglītojošos materiālos jāiekļauj šādas galvenās daļas:

- Informācija par *ADASUVE*, tostarp apstiprinātā indikācija saskaņā ar zāļu aprakstu (ZA):
“*ADASUVE* ir indicēts vieglas līdz vidējas trauksmes ātrai kontrolei pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju vai bipolāriem traucējumiem. Pacientiem jāsaņem regulāra ārstēšana uzreiz pēc akūto trauksmes simptomu kontroles”.
- *ADASUVE* lietošanas procedūru detalizēts apraksts:

ADASUVE jālieto medicīnas iestādē veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

ADASUVE ieteicamā sākumdeva ir 9,1 mg. Otro devu var lietot pēc divām stundām, ja nepieciešams. Nevajadzētu lietot vairāk par divām devām.

- Pacienta sagatavošana procedūrai un turpmākā novērošana:

Pirmajā stundā pēc katras devas saņemšanas pacients jānovēro, vai neattīstās bronhu spazmu pazīmes un simptomi.

- Bronhu spazmu agrīno pazīmju un simptomu kontrole:

Iespējamo smago elpceļu blakusparādību ārstēšanai jālieto īslaicīgas darbības beta-agonistu bronhodilatators.

- Pirms *ADASUVE* došanas:

Nelietot *ADASUVE* pacientiem, kuriem ir aktīva elpceļu slimība, piemēram, pacientiem ar astmu vai HOPS.

Nelietot *ADASUVE* pacientiem ar akūtām respiratorām pazīmēm vai simptomiem.

Jāievēro piesardzība, lietojot *ADASUVE* pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību vai *QT* intervāla pagarināšanos ģimenes anamnēzē, kā arī vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas pagarina *QT* intervālu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADASUVE 4,5 mg inhalācijas pulveris, dozēts
loxapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs inhalators izdala 4,5 mg loksapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts

1 vienas devas inhalators

5 vienas devas inhalatori

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalēšanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Zāles ir iepakotas aizzīmogotā maisiņā un tām jābūt maisiņā līdz lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā maisiņā līdz lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/823/001 (5 vienas devas inhalatori)
EU/1/13/823/003 (1 vienas devas inhalators)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADASUVE 4,5 mg inhalācijas pulveris
loxapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs inhalators izdala 4,5 mg loksapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris

Viens vienas devas inhalators

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanas norādījumi ir iekšpusē

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Inhalēšanai

Lietošanas norādījumi

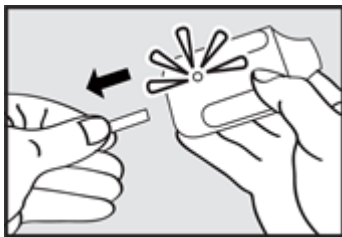
Pirms *ADASUVE* ievadīšanas pacientiem iepazīstieties ar sekojošiem pieciem soļiem:

1. Atveriet maisiņu. Neatveriet maisiņu līdz zāļu lietošanai.

Atplēsiet folijas maisiņu un izņemiet inhalatoru no iepakojuma.



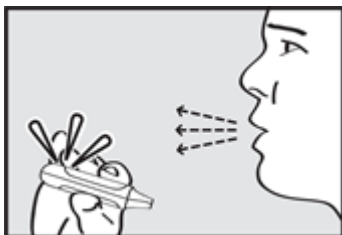
2. Izvelciet plāksnīti. Izraujiet plastmasas plāksnīti no inhalatora apakšdaļas. Iedegas zāļa gaismiņa, kas liecina, ka inhalators ir gatavs lietošanai.



Izlietot 15 minūšu laikā pēc plāksnītes izņemšanas (vai kamēr deg zaļā gaismiņa), lai novērstu automātisku inhalatora deaktivāciju.

Paskaidrojiet pacientam, kas jādara:

3. Izelpojiet. Turiet inhalatoru atstatu no mutes un izelpojiet, lai pilnībā iztukšotu plaušas.



4. Inhalējiet. Inhalējiet caur iemutni, veicot vienmērīgu, dziļu ieelpu.

SVARĪGI: Pārliecinieties, ka zaļā gaismiņa ir nodzisis pēc tam, kad pacients ir inhalējis.



5. Aizturiet elpu. Izņemiet iemutni no mutes un uz neilgu laiku aizturiet elpu.



Piezīme: Ja zaļā gaismiņa nav nodzisis pēc tam, kad pacients ir inhalējis, lūdziet pacientam atkārtot 3. līdz 5. soli.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nelietot pacientiem ar astmu vai HOPS, vai akūtiem respiratoriem simptomiem.

Jābūt pieejamiem īslaicīgas darbības beta-agonistu grupas bronhodilatatoriem iespējamo bronhu spazmu ārstēšanai.

Pirmajā stundā pēc katras devas lietošanas jāvēro, vai pacientam nerodas bronhu spazmu pazīmes vai simptomi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā maisiņā līdz zāļu lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/823/001 (5 vienas devas inhalatori)
EU/1/13/823/003 (1 vienas devas inhalators)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA IERĪCES KORPUSS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADASUVE 4,5 mg inhalācijas pulveris
loxapine

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

4,5 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADASUVE 9,1 mg inhalācijas pulveris, dozēts
loxapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs inhalators izdala 9,1 mg loksapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris, dozēts

1 vienas devas inhalators

5 vienas devas inhalatori

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Inhalēšanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Zāles ir iepakotas aizzīmogotā maisiņā un tām jābūt maisiņā līdz lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā maisīnā līdz lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/823/002 (5 vienas devas inhalatori)
EU/1/13/823/004 (1 vienas devas inhalators)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērijas Nr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADASUVE 9,1 mg inhalācijas pulveris
loxapine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs inhalators izdala 9,1 mg loksapīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Inhalācijas pulveris

Viens vienas devas inhalators

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanas norādījumi ir iekšpusē

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Inhalēšanai

Lietošanas norādījumi

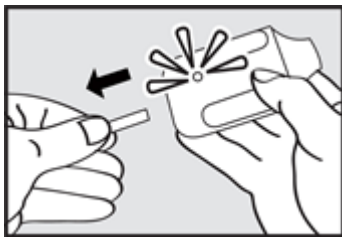
Pirms *ADASUVE* ievadīšanas pacientiem iepazīstieties ar sekojošiem pieciem soļiem:

1. Atveriet maisiņu. Neatveriet maisiņu līdz zāļu lietošanai.

Atplēsiet folijas maisiņu un izņemiet inhalatoru no iepakojuma.



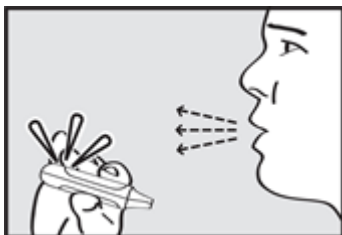
2. Izvelciet plāksnīti. Izraužiet plastmasas plāksnīti no inhalatora apakšdaļas. Iedegas zāļa gaismiņa, kas liecina, ka inhalators ir gatavs lietošanai.



Izlietot 15 minūšu laikā pēc plāksnītes izņemšanas (vai kamēr deg zaļā gaismiņa), lai novērstu automātisku inhalatora deaktivāciju.

Paskaidrojiet pacientam, kas jādara:

3. Izelpojiet. Turiet inhalatoru atstatu no mutes un izelpojiet, lai pilnībā iztukšotu plaušas.



4. Inhalējiet. Inhalējiet caur iemutni, veicot vienmērīgu, dziļu ieelpu.

SVARĪGI: Pārliecinieties, ka zaļā gaismiņa ir nodzisisusi pēc tam, kad pacients ir inhalējis.



5. Aizturiet elpu. Izņemiet iemutni no mutes un uz neilgu laiku aizturiet elpu.



Piezīme: Ja zaļā gaismiņa nav nodzisisusi pēc tam, kad pacients ir inhalējis, lūdziet pacientam atkārtot 3. līdz 5. soli.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZAĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nelietot pacientiem ar astmu vai HOPS, vai akūtiem respiratoriem simptomiem.

Jābūt pieejamiem īslaicīgas darbības beta-agonistu grupas bronhodilatatoriem iespējamo bronhu spazmu ārstēšanai.

Pirmajā stundā pēc katras devas lietošanas jāvēro, vai pacientam nerodas bronhu spazmu pazīmes vai simptomi.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā maisiņā līdz zāļu lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/823/002 (5 vienas devas inhalatori)
EU/1/13/823/004 (1 vienas devas inhalators)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērijas Nr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
IERĪCES KORPUSS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ADASUVE 9,1 mg inhalācijas pulveris
loxapine

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

9,1 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

***ADASUVE* 4,5 mg inhalācijas pulveris, dozēts loxapine**

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *ADASUVE* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms *ADASUVE* lietošanas
3. Kā lietot *ADASUVE*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *ADASUVE*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *ADASUVE* un kādam nolūkam tās lieto

ADASUVE satur aktīvo vielu loksapīnu, kas pieder zāļu grupai, ko dēvē par antipsihotiskiem līdzekļiem. *ADASUVE* darbojas, bloķējot dažas ķīmiskas vielas smadzenēs (neiromediatorus), piemēram, dopamīnu un serotonīnu, radot nomierinošu efektu un mazinot agresīvu uzvedību.

ADASUVE lieto, lai ārstētu vieglas līdz vidējas pakāpes trauksmes akūtos simptomus, kas var rasties pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju vai bipolāriem traucējumiem. Tās ir slimības, kam raksturīgi šādi simptomi:

- (šizofrēnija) cilvēks dzird, redz vai sajūt neeksistējošas lietas, viņam piemīt aizdomīgums, maldīgas iedomas, nesakarīga runa un uzvedība un emocionāls sastingums. Cilvēki, kam ir šī slimība, var arī justies nomākti, vainīgi, satraukti vai saspringti;
- (bipolāri traucējumi) cilvēks jūtas “pacilāts”, ar pārmērīgu enerģijas daudzumu, viņam nepieciešams mazāk miega nekā parasti, runā ļoti ātri, paužot pēkšņas idejas, dažreiz ir izteikti aizkaitināms.

2. Kas jāzina pirms *ADASUVE* lietošanas

Nelietojiet *ADASUVE* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret loksapīnu vai amoksapīnu;
- ja Jums ir sēcošas elpošanas vai elpas trūkuma simptomi;
- ja Jums ir plaušu slimības, piemēram, astma vai hroniska obstruktīva plaušu slimība (ko ārsts var dēvēt par “HOPS”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārsts vai medmāsa ar Jums aprunāsies pirms *ADASUVE* lietošanas un noteiks, vai tas Jums ir piemērots.

- *ADASUVE* var izraisīt elpceļu sašaurināšanos (bronhu spazmas) un izraisīt sāpīgu elpošanu, klepu, spiedošu sajūtu krūšu kurvī vai elpas trūkumu. Parasti tas var notikt 25 minūšu laikā pēc lietošanas.
- Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (NMS) ir simptomu kopums, kas var rasties, ja Jūs lietojat antipsihotiskas zāles, tai skaitā *ADASUVE*. Šie simptomi var būt augsta temperatūra, muskuļu stīvums, neregulāra vai ātra sirdsdarbība vai pulss. NMS var izraisīt nāvi. Nelietojiet *ADASUVE* atkārtoti, ja rodas NMS.
- Antipsihotiskas zāles, piemēram, *ADASUVE* var izraisīt kustības, ko nespējat kontrolēt, piemēram, sejas grimases, mēles izbāšanu, lūpu čāpstināšanu vai savilkšanu, ātru mirkšķināšanu vai kāju, roku vai pirkstu ātru kustināšanu. Terapiju ar *ADASUVE* var nākties pārtraukt, ja rodas šīs izpausmes.
- *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar intoksikāciju vai delīriju.
- Saistībā ar loksapīna terapiju ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pēc *ADASUVE* lietošanas pamanāt kādu no šiem simptomiem: plaši izplatīti izsitumi, paaugstināta ķermeņa temperatūra vai palielināti limfmezgli.

Pirms *ADASUVE* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums:

- pašlaik ir vai agrāk ir bijuši elpošanas traucējumi, piemēram, astma vai hroniskas plaušu slimības, piemēram, bronhīts vai emfizēma;
- pašlaik ir vai agrāk ir bijušas sirds slimības vai insults;
- pašlaik ir vai agrāk ir bijis augsts asinsspiediens;
- pašlaik ir vai agrāk ir bijuši krampji (konvulsijas);
- pašlaik ir vai agrāk ir bijusi glaukoma (paaugstināts spiediens acīs);
- pašlaik ir vai agrāk ir bijusi urīna aizture (nepilnīga urīnpūšļa iztukšošana);
- ja esat jau lietojis *ADASUVE* un Jums ir radušies sāpīga elpošanas vai elpas trūkuma simptomi;
- kādreiz ir bijušas nekontrolējamas muskuļu vai acu kustības, koordinācijas zudums, ilgstošas muskuļu kontrakcijas vai vājuma sajūta, vai nespēja mierīgi nosēdēt;
- ja esat gados vecāks cilvēks ar demenci (atmiņas un citu garīgo spēju zudumu).
- kādreiz pēc loksapīna lietošanas ir izveidojušies smagi, plaši izplatīti ādas izsitumi, paaugstināta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli.

Bērni un pusaudži

ADASUVE nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un *ADASUVE*

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot šādas zāles:

- adrenalīns;
- zāles elpošanas traucējumu ārstēšanai;
- zāles, kas var radīt krampju risku (piemēram, klozapīns, tricikliskie antidepresanti vai SSAI, tramadols, meflohīns);
- zāles Parkinsona slimības ārstēšanai;
- lorazepāms vai citas centrālās iedarbības zāles (nemiera, depresijas, sāpju ārstēšanai vai, lai palīdzētu iemigt) vai citas zāles, kas izraisa miegainību;
- izklaides vietu narkotikas (nelegālas);
- tādas zāles kā fluvoksamīns, propranolols un enoksacīns, kā arī citas zāles, kas nomāc aknu enzīmu, ko dēvē par “CYP450 1A2”;
- zāles šizofrēnijas, krampju vai sāpju ārstēšanai, jo var paaugstināties krampju risks.

ADASUVE un adrenalīna vienlaicīga lietošana var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos.

ADASUVE kopā ar alkoholu

Tā kā *ADASUVE* ietekmē nervu sistēmu, *ADASUVE* lietošanas laikā jāizvairās no alkohola lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti 48 stundas pēc *ADASUVE* lietošanas, un šajā laikā radies piens jāizlej.

Jaundzimušajiem, kuru mātes atkārtoti ir lietojušas antipsihotiskas zāles grūtniecības pēdējos trīs mēnešos, var rasties šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, elpošanas traucējumi un apgrūtināta ēšana. Ja Jūsu bērnam attīstās kāds no šiem simptomiem, konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet ierīces vai mehānismus pēc *ADASUVE* lietošanas, kamēr Jūs nezināt, kā *ADASUVE* Jūs ietekmēs, jo ir ziņots, ka *ADASUVE* iespējamās blakusparādības ir reibonis, sedācija un miegainība.

3. Kā lietot *ADASUVE*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai medmāsai.

Ieteicamā sākumdeva ir 9,1 mg. Pēc divām stundām ārsts var ordinēt otru devu pēc Jūsu stāvokļa rūpīgas izvērtēšanas, un devu var samazināt līdz 4,5 mg, ja ārsts uzskata, ka šī deva ir piemērotāka Jūsu slimības ārstēšanai.

Jūs lietosiet *ADASUVE* ārsta vai medmāsas uzraudzībā.

ADASUVE ir paredzēts lietošanai inhalācijā. Pēc tam, kad ārsts vai medmāsa ir sagatavojusi Jums *ADASUVE* lietošanai, Jums lūgs paņemt ierīci rokā, izelpot, tad paņemt iemutni mutē, inhalēt zāles caur ierīci un tad uz neilgu laiku aizturēt elpu.

Ja esat lietojis *ADASUVE* vairāk nekā noteikts

Jas Jums šķiet, ka esat lietojis *ADASUVE* vairāk nekā būtu vajadzīgs, pasakiet ārstam vai medmāsai par savām bažām. Pacientiem, kuri lietojuši *ADASUVE* vairāk nekā vajadzētu, var rasties kāds no šiem simptomiem: liels nogurums vai miegainība, elpošanas traucējumi, zems asinsspiediens, rīkles kairinājums vai nepatīkama garša mutē, nekontrolējamās muskuļu vai acu kustības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un pārtrauciet zāļu lietošanu:

- jebkādi elpošanas simptomi, piemēram, sāpīga elpošana, klepus, elpas trūkums vai spiediena sajūta krūšu kurvī, jo tas var nozīmēt, ka zāles kairina elpceļus (rodas retāk, ja vien Jums nav astma vai HOPS);
- reibonis vai ģībonis, jo tas var nozīmēt, ka zāles Jums pazemina asinsspiedienu (rodas retāk);

- pastiprināta trauksmainība vai apjukums, it īpaši kombinācijā ar drudzi vai muskuļu stīvumu (rodas reti). Tās var būt saistītas ar smagu slimību, ko dēvē par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (NMS).

Konsultējieties ar ārstu arī tad, ja Jums rodas kāda no šādām blakusparādībām, kas var rasties arī, lietojot citas šo zāļu formas:

ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): nepatīkama garša mutē vai miegainība;

bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, rīkles kairinājums, sausa mute vai nogurums;

retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem): nekontrolējamus muskuļu vai acu kustības, koordinācijas zudums, ilgstošas muskuļu kontrakcijas vai vājuma sajūta, vai nespēja mierīgi nosēdēt.

Papildu blakusparādības, kas ir saistītas ar ilgstošu iekšķīgu loksapīna lietošanu un kas var attiekties arī uz *ADASUVE*, ir gribonis, piecēloties kājās, paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens, neskaidra redze, acu sausums un samazināta urinācija.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *ADASUVE*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot *ADASUVE* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā maisiņā līdz zāļu lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietot *ADASUVE*, ja ievērojat, ka maisiņš ir atvērts vai ieplēsts, vai ir jebkādas zāļu bojājuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *ADASUVE* satur

Aktīvā viela ir loksapīns. Katrs vienas devas inhalators satur 5 mg loksapīna un izdala 4,5 mg loksapīna.

***ADASUVE* ārējais izskats un iepakojums**

ADASUVE 4,5 mg inhalācijas pulveris, dozēts, sastāv no vienreizējai lietošanai paredzēta vienas devas balta plastmasas inhalatora, kas satur loksapīnu. Katrs inhalators ir iepakots aizzīmogotā folijas maisiņā. *ADASUVE* 4,5 mg tiek piegādāts kastītē, kurā ir 1 vai 5 vienas devas inhalatori.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

AOP Orphan Poland Sp. z o. o. Tel:
+48 22 54248180

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Ferrer Internacional, S.A.

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Tel.: +34 93 600 37 00

Tel: +43 1 5037244-0

Ísland

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Sverige

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

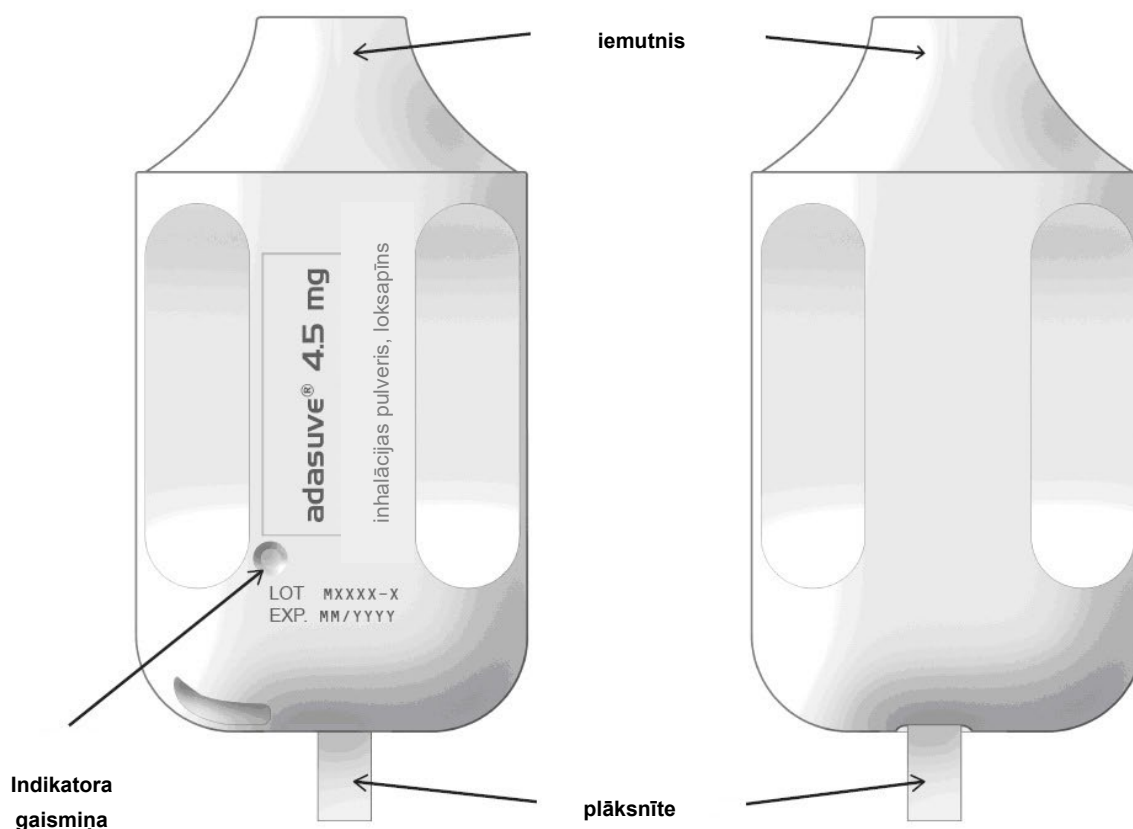
Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Pirms lietošanas izlasiet visus norādījumus. Sīkāku informāciju skatīt zāļu aprakstā.

Iepazīstieties ar *ADASUVE*: Zīmējumos attēlotas svarīgas *ADASUVE* sastāvdaļas.



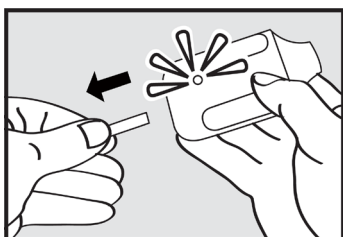
- *ADASUVE* tiek piegādāts aizzīmogotā maisiņā.
- Kad *ADASUVE* ir izņemts no maisiņa, indikatora gaismiņa ir izslēgta.
- Indikatora gaismiņa (zaļa) iedegas, kad plāksnīte ir izvilka. Tad inhalators ir gatavs lietošanai.
- Indikatora gaismiņa atkal automātiski izslēdzas, kad zāles ir inhalētas.

Pirms *ADASUVE* ievadīšanas pacientiem iepazīstieties ar sekojošiem pieciem soļiem.



1. Atveriet maisiņu

Neatveriet maisiņu līdz esat gatavs zāļu lietošanai. Atplēsiet folijas maisiņu un izņemiet inhalatoru no iepakojuma.

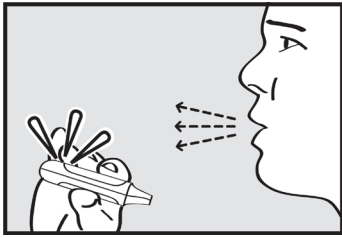


2. Izvelciet plāksnīti.

Izraujiet plastmasas plāksnīti no inhalatora apakšdaļas. Iedegas zaļa gaismiņa, kas liecina, ka inhalators ir gatavs lietošanai.

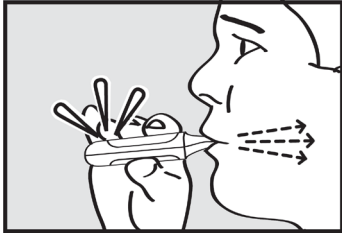
Izlietot 15 minūšu laikā pēc plāksnītes izņemšanas (vai kamēr deg zaļā gaismiņa), lai novērstu automātisku inhalatora deaktivāciju.

Paskaidrojiet pacientam, kas jādara:



3. Izelpojiet

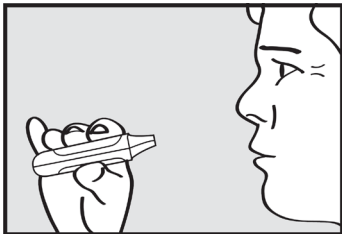
Turiet inhalatoru atstatu no mutes un izelpojiet, lai pilnībā iztukšotu plaušas.



4. Inhalējiet

Inhalējiet caur iemutni, veicot vienmērīgu, dziļu ieelpu.

SVARĪGI: pārliedzinieties, ka zaļā gaismiņa ir nodzisisusi pēc tam, kad pacients ir inhalējis.



5. Aizturiet elpu.

Izņemiet iemutni no mutes un uz neilgu laiku aizturiet elpu.

PIEZĪME: ja zaļā gaismiņa nav nodzisisusi pēc tam, kad pacients ir inhalējis, lūdziet pacientam atkārtot 3. līdz 5. soli.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

***ADASUVE* 9,1 mg inhalācijas pulveris, dozēts loxapine**

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *ADASUVE* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms *ADASUVE* lietošanas
3. Kā lietot *ADASUVE*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *ADASUVE*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *ADASUVE* un kādam nolūkam tās lieto

ADASUVE satur aktīvo vielu loksapīnu, kas pieder zāļu grupai, ko dēvē par antipsihotiskiem līdzekļiem. *ADASUVE* darbojas, bloķējot dažas ķīmiskas vielas smadzenēs (neiromediatorus), piemēram, dopamīnu un serotonīnu, radot nomierinošu efektu un mazinot agresīvu uzvedību.

ADASUVE lieto, lai ārstētu vieglas līdz vidējas pakāpes trauksmes akūtos simptomus, kas var rasties pieaugušiem pacientiem ar šizofrēniju vai bipolāriem traucējumiem. Tās ir slimības, kam raksturīgi šādi simptomi:

- (šizofrēnija) cilvēks dzird, redz vai sajūt neeksistējošas lietas, viņam piemīt aizdomīgums, maldīgas iedomas, nesakarīga runa un uzvedība un emocionāls sastingums. Cilvēki, kam ir šī slimība, var arī justies nomākti, vainīgi, satraukti vai saspringti;
- (bipolāri traucējumi) cilvēks jūtas “pacilāts”, ar pārmērīgu enerģijas daudzumu, viņam nepieciešams mazāk miega nekā parasti, runā ļoti ātri, paužot pēkšņas idejas, dažreiz ir izteikti aizkaitināms.

2. Kas jāzina pirms *ADASUVE* lietošanas

Nelietojiet *ADASUVE* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret loksapīnu vai amoksapīnu;
- ja Jums ir sēcošas elpošanas vai elpas trūkuma simptomi;
- ja Jums ir plaušu slimības, piemēram, astma vai hroniska obstruktīva plaušu slimība (ko ārsts var dēvēt par “HOPS”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārsts vai medmāsa ar Jums aprunāsies pirms *ADASUVE* lietošanas un noteiks, vai tas Jums ir piemērots.

- *ADASUVE* var izraisīt elpceļu sašaurināšanos (bronhu spazmas) un izraisīt sāpīgu elpošanu, klepu, spiedošu sajūtu krūšu kurvī vai elpas trūkumu. Parasti tas var notikt 25 minūšu laikā pēc lietošanas.
- Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (NMS) ir simptomu kopums, kas var rasties, ja Jūs lietojat antipsihotiskas zāles, tai skaitā *ADASUVE*. Šie simptomi var būt augsta temperatūra, muskuļu stīvums, neregulāra vai ātra sirdsdarbība vai pulss. NMS var izraisīt nāvi. Nelietojiet *ADASUVE* atkārtoti, ja rodas NMS.
- Antipsihotiskas zāles, piemēram, *ADASUVE* var izraisīt kustības, ko nespējat kontrolēt, piemēram, sejas grimases, mēles izbāšanu, lūpu čāpstināšanu vai savilkšanu, ātru mirkšķināšanu vai kāju, roku vai pirkstu ātru kustināšanu. Terapiju ar *ADASUVE* var nākties pārtraukt, ja rodas šīs izpausmes.
- *ADASUVE* piesardzīgi jālieto pacientiem ar intoksikāciju vai delīriju.
- Saistībā ar loksapīna terapiju ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām, tostarp par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pēc *ADASUVE* lietošanas pamanāt kādu no šiem simptomiem: plaši izplatīti izsitumi, paaugstināta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli.

Pirms *ADASUVE* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums:

- pašlaik ir vai agrāk ir bijuši elpošanas traucējumi, piemēram, astma vai hroniskas plaušu slimības, piemēram, bronhīts vai emfizēma;
- pašlaik ir vai agrāk ir bijušas sirds slimības vai insults;
- pašlaik ir vai agrāk ir bijis augsts asinsspiediens;
- pašlaik ir vai agrāk ir bijuši krampji (konvulsijas);
- pašlaik ir vai agrāk ir bijusi glaukoma (paaugstināts spiediens acīs);
- pašlaik ir vai agrāk ir bijusi urīna aizture (nepilnīga urīnpūšļa iztukšošana);
- ja esat jau lietojis *ADASUVE* un Jums ir radušies sāpīgs elpošanas vai elpas trūkuma simptomi;
- kādreiz ir bijušas nekontrolējamas muskuļu vai acu kustības, koordinācijas zudums, ilgstošas muskuļu kontrakcijas vai vājuma sajūta, vai nespēja mierīgi nosēdēt;
- ja esat gados vecāks cilvēks ar demenci (atmiņas un citu garīgo spēju zudumu).
- kādreiz pēc loksapīna lietošanas ir izveidojušies smagi, plaši izplatīti ādas izsitumi, paaugstināta ķermeņa temperatūra vai palielināti limfmezgli.

Bērni un pusaudži

ADASUVE nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un *ADASUVE*

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot šādas zāles:

- adrenalīns;
- zāles elpošanas traucējumu ārstēšanai;
- zāles, kas var radīt krampju risku (piemēram, klozapīns, tricikliskie antidepresanti vai SSAI, tramadols, meflohīns);
- zāles Parkinsona slimības ārstēšanai;
- lorazepāms vai citas centrālās iedarbības zāles (nemiera, depresijas, sāpju ārstēšanai vai, lai palīdzētu iemigt) vai citas zāles, kas izraisa miegainību;
- izklaides vietu narkotikas (nelegālas);
- tādas zāles kā fluvoksamīns, propranolols un enoksacīns, kā arī citas zāles, kas nomāc aknu enzīmu, ko dēvē par “CYP450 1A2”;
- zāles šizofrēnijas, krampju vai sāpju ārstēšanai, jo var paaugstināties krampju risks.

ADASUVE un adrenalīna vienlaicīga lietošana var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos.

ADASUVE kopā ar alkoholu

Tā kā *ADASUVE* ietekmē nervu sistēmu, *ADASUVE* lietošanas laikā jāizvairās no alkohola lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti 48 stundas pēc *ADASUVE* lietošanas, un šajā laikā radies piens jāizlej.

Jaundzimušajiem, kuru mātes atkārtoti ir lietojušas antipsihotiskas zāles grūtniecības pēdējos trīs mēnešos, var rasties šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, elpošanas traucējumi un apgrūtināta ēšana. Ja Jūsu bērnam attīstās kāds no šiem simptomiem, konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiert ierīces vai mehānismus pēc *ADASUVE* lietošanas, kamēr Jūs nezināt, kā *ADASUVE* Jūs ietekmēs, jo ir ziņots, ka *ADASUVE* iespējamās blakusparādības ir reibonis, sedācija un miegainība.

3. Kā lietot *ADASUVE*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai medmāsai.

Ieteicamā sākumdeva ir 9,1 mg. Pēc divām stundām ārsts var ordinēt otru devu pēc Jūsu stāvokļa rūpīgas izvērtēšanas, un devu var samazināt līdz 4,5 mg, ja ārsts uzskata, ka šī deva ir piemērotāka Jūsu slimības ārstēšanai.

Jūs lietosiet *ADASUVE* ārsta vai medmāsas uzraudzībā.

ADASUVE ir paredzēts lietošanai inhalācijā. Pēc tam, kad ārsts vai medmāsa ir sagatavojusi Jums *ADASUVE* lietošanai, Jums lūgs paņemt ierīci rokā, izelpot, tad paņemt iemutni mutē, inhalēt zāles caur ierīci un tad uz neilgu laiku aizturēt elpu.

Ja esat lietojis *ADASUVE* vairāk nekā noteikts

Jas Jums šķiet, ka esat lietojis *ADASUVE* vairāk nekā būtu vajadzīgs, pasakiet ārstam vai medmāsai par savām bažām. Pacientiem, kuri lietojuši *ADASUVE* vairāk nekā vajadzētu, var rasties kāds no šiem simptomiem: liels nogurums vai miegainība, elpošanas traucējumi, zems asinsspiediens, rīkles kairinājums vai nepatīkama garša mutē, nekontrolējamas muskuļu vai acu kustības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un pārtrauciet zāļu lietošanu:

- jebkādi elpošanas simptomi, piemēram, sācoša elpošana, klepus, elpas trūkums vai spiediena sajūta krūšu kurvī, jo tas var nozīmēt, ka zāles kairina elpceļus (rodas retāk, ja vien Jums nav astma vai HOPS);
- reibonis vai ģībonis, jo tas var nozīmēt, ka zāles Jums pazemina asinsspiedienu (rodas retāk);
- pastiprināta trauksmainība vai apjukums, it īpaši kombinācijā ar drudzi vai muskuļu stīvumu (rodas reti). Tās var būt saistītas ar smagu slimību, ko dēvē par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (NMS).

Konsultējieties ar ārstu arī tad, ja Jums rodas kāda no šādām blakusparādībām, kas var rasties arī, lietojot citas šo zāļu formas:

ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem): nepatīkama garša mutē vai miegainība;

bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem): reibonis, rīkles kairinājums, sausa mute vai nogurums;

retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem): nekontrolējamas muskuļu vai acu kustības, koordinācijas zudums, ilgstošas muskuļu kontrakcijas vai vājuma sajūta, vai nespēja mierīgi nosēdēt.

Papildu blakusparādības, kas ir saistītas ar ilgstošu iekšķīgu loksapīna lietošanu un kas var attiekties arī uz *ADASUVE*, ir ģībonis, pieceļoties kājās, paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens, neskaidra redze, acu sausums un samazināta urinācija.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *ADASUVE*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot *ADASUVE* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā maisiņā līdz zāļu lietošanai, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietot *ADASUVE*, ja ievērojat, ka maisiņš ir atvērts vai ieplēsts, vai ir jebkādas zāļu bojājuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *ADASUVE* satur

Aktīvā viela ir loksapīns. Katrs vienas devas inhalators satur 10 mg loksapīna un izdala 9,1 mg loksapīna.

***ADASUVE* ārējais izskats un iepakojums**

ADASUVE 9,1 mg inhalācijas pulveris, dozēts, sastāv no vienreizējai lietošanai paredzēta vienas devas balta plastmasas inhalatora, kas satur loksapīnu. Katrs inhalators ir iepakots aizzīmogatā folijas maisiņā. *ADASUVE* 9,1 mg tiek piegādāts kastītē, kurā ir 1 vai 5 vienas devas inhalatori.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

08028- Barcelona
Spānija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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 AG GmbH

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 37 005

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Slovenská republika

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

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Sverige

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

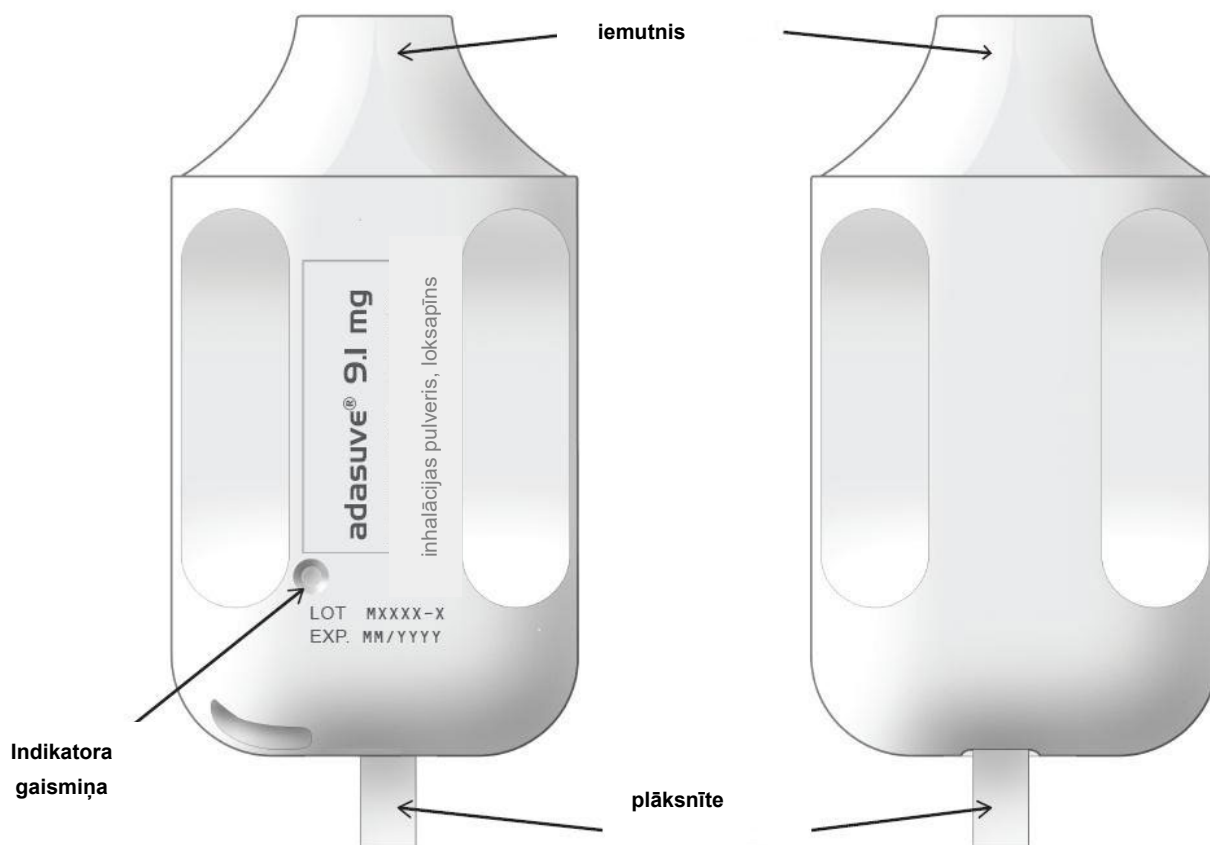
Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Pirms lietošanas izlasiet visus norādījumus. Sīkāku informāciju skatīt zāļu aprakstā.

Iepazīstieties ar *ADASUVE*: Zīmējumos attēlotas svarīgas *ADASUVE* sastāvdaļas.



ADASUVE tiek piegādāts aizzīmogotā maisiņā.

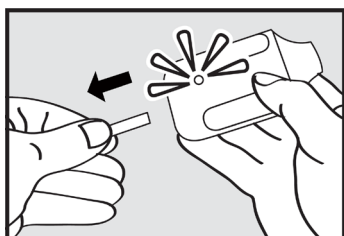
- Kad ADASUVE ir izņemts no maisiņa, indikatora gaismiņa ir izslēgta.
- Indikatora gaismiņa (zaļa) iedegas, kad plāksnīte ir izvilka. Tad inhalators ir gatavs lietošanai.
- Indikatora gaismiņa atkal automātiski izslēdzas, kad zāles ir inhalētas.

Pirms ADASUVE ievadīšanas pacientiem iepazīstieties ar sekojošiem pieciem soļiem.



1. Atveriet maisiņu

Neatveriet maisiņu līdz esat gatavs zāļu lietošanai. Atplēsiet folijas maisiņu un izņemiet inhalatoru no iepakojuma.

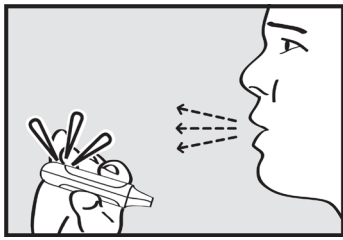


2. Izvelciet plāksnīti.

Izraujiet plastmasas plāksnīti no inhalatora apakšdaļas. Iedegas zaļa gaismiņa, kas liecina, ka inhalators ir gatavs lietošanai.

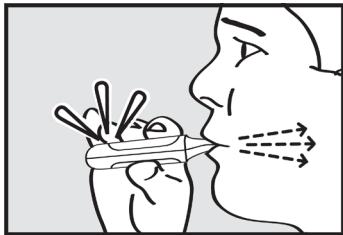
Izlietot 15 minūšu laikā pēc plāksnītes izņemšanas (vai kamēr deg zaļā gaismiņa), lai novērstu automātisku inhalatora deaktivāciju.

Paskaidrojiet pacientam, kas jādara:



3. Izelpojiet

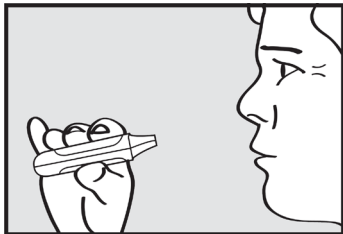
Turiet inhalatoru atstatu no mutes un izelpojiet, lai pilnībā iztukšotu plaušas.



4. Inhalējiet

Inhalējiet caur iemutni, veicot vienmērīgu, dziļu ieelpu.

SVARĪGI: pārliedzinieties, ka zaļā gaismiņa ir nodzisisusi pēc tam, kad pacients ir inhalējis.



5. Aizturiet elpu.

Izņemiet iemutni no mutes un uz neilgu laiku aizturiet elpu.

PIEZĪME: ja zaļā gaismiņa nav nodzisisusi pēc tam, kad pacients ir inhalējis, lūdziet pacientam atkārtot 3. līdz 5. soli.

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par loksapīna (dozēta inhalācijas pulvera) periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos literatūras datus par zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), tostarp gadījuma aprakstu ar ļoti pārliecinošiem pierādījumiem (apstiprināta DRESS diagnoze ar RegiSCAR 6 un pozitīvs ādas tests loksapīnam), *PRAC* uzskata, ka pastāv vismaz pamatota iespēja par cēloņsakarību starp loksapīnu (dozētu inhalācijas pulveri) un DRESS. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza loksapīnu (dalītu inhalācijas pulveri) saturošo zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam..

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par loksapīnu (dozētu inhalācijas pulveri), *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu loksapīnu (dozētu inhalācijas pulveri), ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.