

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADASUVE 4,5 mg inhalatiepoeder, voorverpakt

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere inhalator voor enkelvoudige dosering bevat 5 mg loxapine en geeft 4,5 mg loxapine af.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverpakt (inhalatiepoeder).

Wit apparaat met een mondstuk aan de ene kant en een uitstekendtrekklipje aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ADASUVE is geïndiceerd voor het snel onder controle krijgen van lichte tot matige agitatie bij volwassen patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis. Meteen nadat de acute symptomen van agitatie onder controle zijn, dienen patiënten een reguliere behandeling te krijgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ADASUVE moet worden toegediend in een medische omgeving onder direct toezicht van een professionele zorgverlener. Patiënten dienen gedurende het eerste uur na iedere dosis nauwkeurig te worden geobserveerd met het oog op klachten en symptomen van bronchospasme.

Er dient noodmedicatie met kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonisten beschikbaar te zijn voor de behandeling van mogelijke ernstige bijwerkingen van de luchtwegen (bronchospasme).

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis van ADASUVE is 9,1 mg. Aangezien deze dosis niet kan worden bereikt met deze presentatie (ADASUVE 4,5 mg), dient aanvankelijk de presentatie ADASUVE 9,1 mg te worden gebruikt. Indien nodig, kan na twee uur een tweede dosis worden toegediend. Er mogen niet meer dan twee doses worden toegediend.

Er kan een lagere dosis van 4,5 mg worden toegediend als de dosis van 9,1 mg eerder niet werd verdragen door de patiënt of als de arts besluit dat een lagere dosis beter geschikt is.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van ADASUVE bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Nier- en/of leverfunctiestoornissen

ADASUVE is niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverstoornissen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ADASUVE bij kinderen (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor inhalatie. Het middel is verpakt in een verzegelde zak.

Voor gebruik wordt het middel uit de zak gehaald. Als het treklijpje is verwijderd, gaat er een groen lampje branden. Dit geeft aan dat het middel klaar is voor gebruik (let wel: als het lipje verwijderd is, moet het middel binnen 15 minuten worden gebruikt). Het geneesmiddel wordt afgegeven wanneer de patiënt inhaleert door diep in te ademen via het mondstuk. Na de inhalering haalt de patiënt het mondstuk uit de mond en houdt hij/zij de adem kort in. Het geneesmiddel is afgegeven als het groene lampje uit gaat. De buitenkant van het apparaat kan warm worden tijdens het gebruik. Dat is normaal.

Voor volledige instructies over het gebruik van ADASUVE, zie de rubriek met informatie voor medisch personeel in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor amoxapine.

Patiënten met acute klachten/symptomen van ademhalingsproblemen (bijv. piepende ademhaling) of met actieve luchtwegaandoeningen (zoals patiënten met astma of chronisch obstructief longlijden [COPD]) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de volledige dosis loxapine toe te dienen is het belangrijk dat de ADASUVE-inhalator op de juiste wijze wordt gebruikt.

Medisch personeel moet ervoor zorgen dat de patiënt de inhalator op de juiste wijze gebruikt.

ADASUVE heeft mogelijk een beperkte werkzaamheid bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken, vooral andere antipsychotica.

Bronchospasme

Bronchospasme is gemeld na toediening van ADASUVE, met name bij patiënten met astma of COPD. Wanneer dat het geval was, werd het doorgaans gemeld binnen 25 minuten na toediening (zie rubriek 4.8). Dientengevolge is ADASUVE gecontra-indiceerd bij patiënten met astma of COPD, en patiënten met acute klachten/symptomen van ademhalingsproblemen (bijv. piepende ademhaling) (zie rubriek 4.3). ADASUVE is niet onderzocht bij patiënten met andere soorten longziekten. Het wordt aanbevolen de patiënten gedurende het eerste uur na toediening van ADASUVE nauwkeurig te observeren met het oog op klachten en symptomen van bronchospasme.

Voor patiënten die bronchospasme kunnen ontwikkelen moet een behandeling met een kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonist worden overwogen, bijv. salbutamol (zie rubriek 4.2 en 4.8).

ADASUVE mag niet opnieuw worden toegediend bij patiënten bij wie klachten/symptomen van ademhalingsproblemen optreden (zie rubriek 4.3).

Hypoventilatie

Gezien het primaire effect van loxapine op het centraal zenuwstelsel (czs) is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ADASUVE bij patiënten met een luchtwegaandoening, zoals hypovigilante patiënten of patiënten met czs-depressie als gevolg van alcohol of andere centraal werkende middelen zoals anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opiaten, enz. (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

ADASUVE is niet onderzocht bij oudere patiënten, waaronder patiënten met aan dementie gerelateerde psychose. Uit klinische onderzoeken met atypische en conventionele antipsychotische geneesmiddelen is gebleken dat ouderen met aan dementie gerelateerde psychose een hoger overlijdensrisico lopen dan wanneer zij placebo krijgen toegediend. ADASUVE is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met aan dementie gerelateerde psychose.

Extrapiramidale symptomen

Extrapiramidale symptomen (waaronder acute dystonie) zijn bekende klasse-effecten van antipsychotica. Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van extrapiramidale symptomen.

Tardieve dyskinesie

Als klachten en symptomen van tardieve dyskinesie worden waargenomen bij een patiënt die met loxapine wordt behandeld, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs optreden nadat de behandeling is stopgezet.

Maligne antipsychoticasyndroom (NMS)

Klinische manifestaties van NMS zijn hyperpyrexie, spierstijfheid, een veranderde geestelijke toestand en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige polsslag of bloeddruk, tachycardie, diaforesis en hartritme stoornissen). Bijkomende klachten zijn onder andere een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die wijzen op NMS of onverwacht hoge koorts krijgt zonder verdere klinische manifestaties van NMS, moet de behandeling met ADASUVE worden stopgezet.

Hypotensie

Lichte hypotensie werd gemeld in kortlopende (24 uur durende), placebogecontroleerde proeven bij geagiteerde patiënten die ADASUVE toegediend kregen. Als vasopressortherapie nodig is, geniet noradrenaline of fenylefrine de voorkeur. Adrenaline mag niet worden gebruikt, aangezien stimulering van bèta-adrenoceptoren bij een door loxapine geïnduceerde partiële alfa-adrenoceptorblokkade hypotensie kan verergeren (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculair

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ADASUVE bij patiënten met onderliggende cardiovasculaire aandoeningen. ADASUVE wordt afgeraden bij patiëntenpopulaties met een bekende cardiovasculaire aandoening (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartziekte, hartfalen of afwijkingen in de geleiding), een cerebrovasculaire aandoening of aandoeningen die patiënten vatbaarder maken voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensiva).

QT-interval

Er lijkt geen verband te bestaan tussen klinisch relevante QT-verlenging en een enkelvoudige of herhaalde doses ADASUVE. Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt toegediend bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een familiäre voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Het potentiële risico op QTc-verlenging wegens interactie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, is niet bekend.

Insulten / convulsies

Voorzichtigheid is geboden wanneer loxapine wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies aangezien loxapine leidt tot een verlaging van de convulsiedrempel. Er zijn insulten gemeld bij patiënten die loxapine oraal kregen toegediend met een werkzame antipsychotische dosering. Deze insulten kunnen zich bij epileptische patiënten zelfs voordoen wanneer een standaard-onderhoudsbehandeling met anti-epileptica wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Anticholinerge activiteit

Vanwege de anticholinerge activiteit is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ADASUVE bij patiënten met glaucoom of een neiging tot urineretentie, met name bij gelijktijdige toediening van anticholinerge antiparkinsongeneesmiddelen.

Intoxicatie of een fysieke aandoening (delirium)

De veiligheid en werkzaamheid van ADASUVE bij patiënten met agitatie als gevolg van intoxicatie of een fysieke aandoening (delirium) zijn niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt gebruikt bij patiënten met intoxicatie of een delirium (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van benzodiazepinen of andere hypnosedativa of middelen die de ademhaling onderdrukken kan in verband worden gebracht met overmatige sedatie en ademhalingsdepressie of ademstilstand. Als behandeling met benzodiazepine in combinatie met loxapine noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten op overmatige sedatie en orthostatische hypotensie worden gecontroleerd.

Een onderzoek naar de combinatie van geïnhaleerd loxapine en intramusculair lorazepam 1 mg heeft geen significante effecten aan het licht gebracht op de ademhalingsfrequentie, pulsoximetrie, bloeddruk of hartslag vergeleken met aparte toediening van elk van de medicaties. Hogere doses van lorazepam zijn niet onderzocht. De effecten van de combinatie op sedatie bleken additief te zijn.

De mogelijkheid dat ADASUVE van invloed is op de werking van andere geneesmiddelen

Er wordt niet verwacht dat loxapine leidt tot klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die ofwel worden gemetaboliseerd door cytochroom-P450-isozymen (CYP450-isozymen) ofwel of geglucuronideerde door menselijke uridine 5'-diphosphoglucuronosyl transferases (UGT's).

Voorzichtigheid wordt geadviseerd als loxapine wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen, zoals fenothiazinen of butyrofenonen, clozapine, tricyclica of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tramadol en mefloquine (zie rubriek 4.4).

In-vitro-onderzoeken wezen uit dat loxapine geen substraat was voor P-glycoproteïne (P-gp) maar P-gp wel remt. Bij therapeutische concentraties wordt echter niet verwacht dat het door P-gp gemedieerde transport van andere geneesmiddelen op een klinisch significante wijze zal worden geremd.

Gezien het primaire effect van loxapine op het czs is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ADASUVE in combinatie met alcohol of andere centraal werkende middelen, zoals anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opiaten, enz. Het gebruik van loxapine bij patiënten met alcohol- of geneesmiddelenintoxicatie (door geneesmiddelen op doktersvoorschrift of oneigenlijk gebruikte geneesmiddelen) is niet beoordeeld. Loxapine kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken als het wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die het czs onderdrukken (zie rubriek 4.4).

De mogelijkheid dat andere geneesmiddelen van invloed zijn op de werking van ADASUVE

Loxapine is een substraat voor flavine-bevattende mono-oxygenasen (FMO's) en voor verschillende CYP450-isozymen (zie rubriek 5.2). Het risico op metabole interacties als gevolg van een effect op een afzonderlijke isoform is derhalve beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen toegediend die deze enzymen remmen of versterken, met name als bekend is dat het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verschillende enzymen die een rol spelen bij het metabolisme van loxapine, remt of versterkt. Dergelijke geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid en veiligheid van ADASUVE op een onregelmatige wijze beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik van CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine, enoxacine, propranolol en refecoxib) dient, waar mogelijk, te worden vermeden.

Adrenaline

Gelijktijdige toediening van loxapine en adrenaline kan verergering van hypotensie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pasgeborenen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap herhaaldelijk aan antipsychotica zijn blootgesteld, lopen na de geboorte een risico op bijwerkingen waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontwenningverschijnselen die qua ernst en duur kunnen variëren. Er is melding gemaakt van agitatie, hypertoniciteit, hypotonie, tremor, slaperigheid, dyspneu of een voedingsstoornis. Er moet derhalve worden overwogen pasgeborenen onder toezicht te houden. ADASUVE mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel van behandeling voor de vrouw opweegt tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

Borstvoeding

Het is niet bekend in welke mate loxapine/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Van loxapine/metabolieten is echter aangetoond dat ze bij lacterende honden in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Patiënten moet worden geadviseerd gedurende 48 uur nadat ze loxapine toegediend hebben gekregen geen borstvoeding te geven en de in de tussentijd aangemaakte melk weg te gooien.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van loxapine op de vruchtbaarheid bij mensen. Er is bekend dat langdurige behandeling met antipsychotica bij mensen kan leiden tot verlies van libido en amenorroe. Bij vrouwtjesratten is een effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADASUVE heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het mogelijke risico op sedatie/slaperigheid, vermoeidheid of duizeligheid mogen patiënten geen gevaarlijke machines, waaronder motorvoertuigen, bedienen, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat loxapine daar geen negatief effect op heeft (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeksgegevens is gebaseerd op kortlopende (24 uur), placebogecontroleerde klinische onderzoeken (twee fase 3-onderzoeken en één

fase 2A-onderzoek) waaraan 524 volwassen patiënten met agitatie geassocieerd met schizofrenie of een bipolaire stoornis deelnamen.

In deze onderzoeken kwam bronchospasme niet vaak voor. In specifieke klinische fase 1-veiligheidsonderzoeken bij patiënten met astma of COPD werd echter wel vaak melding gemaakt van bronchospasme en deze patiënten moesten vaak worden behandeld met kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonisten. Om die reden is ADASUVE gecontra-indiceerd bij patiënten met astma, COPD of een andere actieve luchtwegaandoening (zie rubriek 4.3).

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met ADASUVE waren dysgeusie, sedatie/slaperigheid en duizeligheid (duizeligheid kwam vaker voor na behandeling met placebo dan na behandeling met loxapine).

Tabel met overzicht van bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn als volgt geclassificeerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanclassificatie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: sedatie/slaperigheid Vaak: duizeligheid Soms: dystonie, dyskinesie, oculogyratie, tremor, acathisie/rusteloosheid
Bloedvataandoeningen Soms: hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak: keelirritatie Soms: bronchospasme (waaronder kortademigheid)
Maag-darmstelselaandoeningen Zeer vaak: dysgeusie Vaak: droge mond
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak: vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bronchospasme

In kortlopende (24 uur), placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met agitatie geassocieerd met schizofrenie of een bipolaire stoornis zonder actieve luchtwegaandoening, kwam soms bronchospasme en mogelijke tekenen van bronchospasme (waaronder meldingen van piepende ademhaling, kortademigheid of hoest) voor bij patiënten die met ADASUVE werden behandeld. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij proefpersonen met lichte tot matige persisterende astma of matige tot ernstige COPD, werd echter zeer vaak bronchospasme waargenomen. De meeste van deze bijwerkingen traden op binnen 25 minuten na toediening, waren licht tot matig van ernst en konden met een geïnhaleerde luchtwegverwijder worden verlicht.

Bijwerkingen bij chronisch oraal gebruik van loxapine

Bij chronische orale toediening van loxapine werden onder andere de volgende bijwerkingen waargenomen: sedatie en sufheid, extrapiramidale symptomen (o.a. tremor, acathisie, stijfheid en dystonie), cardiovasculaire effecten (o.a. tachycardie, hypotensie, hypertensie, orthostatische hypotensie, een licht gevoel in het hoofd en syncope) en anticholinerge effecten (o.a. droge ogen, wazig zien en urineretentie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden in klinische onderzoeken geen gevallen van overdosering van ADASUVE gemeld.

Symptomen

In het geval van onopzettelijke overdosering zijn de klachten en symptomen afhankelijk van het aantal toegediende eenheden en de tolerantie van de individuele patiënt. Zoals in verband met de farmacologische werking van loxapine verwacht zou kunnen worden, lopen de klinische resultaten uiteen van lichte depressie van het czs en het cardiovasculaire systeem tot ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie en bewusteloosheid (zie rubriek 4.4). Er moet rekening worden gehouden met het optreden van extrapiramidale symptomen en/of convulsies. Na overdosering van orale loxapine is ook nierfalen waargenomen.

Behandeling

In geval van overdosering is de behandeling symptomatisch en ondersteunend. Er kan worden verwacht dat ernstige hypotensie reageert op de toediening van noradrenaline of fenylefrine. Adrenaline mag niet worden gebruikt aangezien dit bij patiënten met een partiële adrenerge blokkade tot verdere verlaging van de bloeddruk kan leiden (zie de rubrieken 4.4 en 4.5). Ernstige extrapiramidale reacties moeten worden behandeld met anticholinerge antiparkinsongeneesmiddelen of difenhydraminehydrochloride en er moet behandeling met anti-epileptica worden gestart indien geïndiceerd. Aanvullende maatregelen zijn onder andere zuurstof en intraveneuze vloeistoffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, antipsychotica; ATC-code: N05AH01

De werkzaamheid van loxapine wordt waarschijnlijk gemedieerd door middel van het met een hoge affiniteit antagoneren van dopamine D2-receptoren en serotonine 5-HT_{2A}-receptoren. Loxapine bindt aan noradrenerge, histaminerge en cholinerge receptoren en de interactie van loxapine met deze systemen kan van invloed zijn op het spectrum van de farmacologische effecten van loxapine.

Er zijn bij verschillende diersoorten veranderingen in het niveau van excitabiliteit van subcorticale inhibitorische gebieden waargenomen, die worden geassocieerd met een kalmerend effect en onderdrukking van agressief gedrag.

Klinische werkzaamheid

Aan de twee fase 3-onderzoeken namen patiënten deel met acute agitatie van ten minste een matig niveau (14 of hoger) op de PANSS-schaal (*Positive and Negative Syndrome Scale - Excited Component* (PEC-score)) (slechte impulscontrole, spanning, vijandigheid, beperkte coöperatie en opwinding). Voor deelname in onderzoek 004-301 was de diagnose schizofrenie vereist. Voor deelname in onderzoek 004-302 was de diagnose bipolaire stoornis (huidige episode manisch of gemengd) vereist. Patiënten hadden een significante en chronische psychiatrische ziekte (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vierde editie (DSM-IV)), op basis van het aantal jaren na de diagnose en eerdere ziekenhuisopnamen. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo, ADASUVE 4,5 mg en ADASUVE 9,1 mg.

De gemiddelde leeftijd van gerandomiseerde patiënten was 43,1 jaar in onderzoek 004-301 en 40,8 jaar in onderzoek 004-302: jongvolwassenen (18-25 jaar) waren in beide proeven nauwelijks vertegenwoordigd (7,3%). In het schizofrenieonderzoek waren vrouwen nauwelijks vertegenwoordigd (26,5%) en in onderzoek 004-302 was ongeveer de helft van de patiënten mannelijk (49,7%). Ongeveer 35% van de patiënten met schizofrenie gebruikte op het moment van toediening gelijktijdig antipsychotica, terwijl ongeveer 13% van de patiënten met een bipolaire stoornis deze geneesmiddelen kreeg toegediend. Het merendeel van de patiënten in beide fase 3-onderzoeken rookte: ongeveer 82% van de patiënten met schizofrenie en 74% van de patiënten met een bipolaire stoornis rookte op dat moment.

Na de eerste dosis werd ten minste twee uur later een tweede dosis toegediend als de agitatie onvoldoende was afgenomen. Zo nodig werd ten minste vier uur na de tweede dosis een derde dosis toegediend. Indien medisch noodzakelijk, werd noodmedicatie (intramusculaire lorazepam) toegediend. Het primaire eindpunt was de absolute verandering in de PEC-score vanaf de uitgangssituatie tot twee uur na toediening van dosis 1 voor beide doses ADASUVE ten opzichte van placebo. Andere eindpunten waren onder andere PEC- en CGI-I- (*Clinical Global Impression – Improvement*) responders twee uur na dosis 1 en het totale aantal patiënten per groep die 1, 2 of 3 doses studiegeneesmiddel toegediend kregen met en zonder noodmedicatie. Als responders werden beschouwd patiënten met een daling $\geq 40\%$ van de totale PEC-score ten opzichte van de uitgangssituatie of patiënten met een CGI-I-score van 1 (heel veel beter) of 2 (veel beter).

Een verminderde agitatie werd waargenomen 10 minuten na dosis 1, het eerste beoordelingsmoment, en bij alle volgende beoordelingen tijdens de beoordelingsperiode van 24 uur, zowel voor de dosis van 4,5 mg als die van 9,1 mg, zowel bij patiënten met schizofrenie als die met een bipolaire stoornis.

Uit onderzoek naar populatiesubgroepen (leeftijd, ras en geslacht) kwam geen verschil in respons op basis van deze populatiesubgroepen naar voren.

Zie onderstaande tabel voor de belangrijkste resultaten.

De belangrijkste resultaten van de hoofdonderzoeken naar de werkzaamheid: vergelijkingen tussen ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg en placebo

	Onderzoek Patiënten	004-301 Schizofrenie			004-302 Bipolaire stoornis		
	Behandeling N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
PEC- verandering	Uitgangssituatie	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Verandering twee uur na toediening	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC- responders	30 minuten na toediening	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	twee uur na toediening	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I- responder	% CGI-I- responders	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Aantal benodigde doses	Eén	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Twee	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Drie	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Noodmedicatie	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

PEC-responders = $\geq 40\%$ verandering ten opzichte van PEC-uitgangssituatie;

CGI-I-responders = score 1 (heel veel beter) of 2 (veel beter)

PBO = placebo SD = standaarddeviatie

In een ondersteunend fase 2-onderzoek met enkelvoudige dosis waaraan in totaal 129 patiënten met schizofrenie en een schizoaffectieve stoornis deelnamen, was de daling in de verandering van PEC na twee uur -5,0 voor placebo, -6,7 voor ADASUVE 4,5 mg en -8,6 (p<0,001) voor ADASUVE 9,1 mg. Er werd noodmedicatie toegediend bij respectievelijk 32,6%, 11,1% en 14,6% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADASUVE in de subgroep van pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 12 jaar voor de behandeling van schizofrenie en in de subgroep vanaf de geboorte tot 10 jaar voor de behandeling van bipolaire stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADASUVE in de subgroep van pediatrische patiënten van 12 tot 18 jaar voor de behandeling van schizofrenie en in de subgroep van 10 tot 18 jaar voor de behandeling van bipolaire stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De toediening van ADASUVE resulteerde in een snelle absorptie van loxapine waarbij de maximale plasmaconcentratie werd bereikt na een mediane tijd (T_{max}) van twee minuten. De blootstelling aan loxapine tijdens de eerste twee uur na toediening (AUC_{0-2u} , een maatstaf voor vroege blootstelling die relevant is voor de aanvang van het therapeutische effect) was 25,6 ng*u/ml voor de dosis van 4,5 mg en 66,7 ng*u/ml voor de dosis van 9,1 mg bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetische parameters van loxapine werden bepaald bij proefpersonen die chronische, stabiele doses antipsychotica toegediend kregen na herhaalde toediening van in totaal drie doses (4,5 mg of 9,1 mg) ADASUVE om de vier uur. De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren gelijk na de eerste en derde dosis ADASUVE, wat wijst op minimale accumulatie tijdens het doseringsinterval van vier uur.

Distributie

Loxapine wordt snel uit het plasma verwijderd en verspreidt zich naar het weefsel. Dieronderzoek na orale toediening wijst op een initiële preferentiële distributie naar de longen, de hersenen, de milt, het hart en de nieren. Loxapine is voor 96,6% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Loxapine wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever, waarbij meerdere metabolieten worden gevormd. De voornaamste metabole routes zijn onder andere hydroxylatie naar de vorm 8-OH-loxapine en 7-OH-loxapine, N-oxidatie naar de vorm loxapine N-oxide en demethylatie naar de vorm amoxapine. Voor ADASUVE was de volgorde waarin de waargenomen metabolieten bij mensen werden gevormd (op basis van systemische blootstelling) 8-OH-loxapine >> loxapine N-oxide > 7-OH-loxapine > amoxapine, waarbij de plasmaspiegels van 8-OH-loxapine vergelijkbaar waren met die van de moederverbinding. 8-OH-loxapine is niet farmacologisch actief bij de D2-receptor terwijl de kleine metaboliet, 7-OH-loxapine, een hoge bindingsaffiniteit met D2-receptoren heeft.

Loxapine is een substraat voor verschillende CYP450-isozymen; uit *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat 7-OH-loxapine voornamelijk wordt gevormd door de CYP's 3A4 en 2D6, 8-OH-loxapine voornamelijk door CYP1A2, amoxapine voornamelijk door CYP3A4, 2C19 en 2C8, en loxapine N-oxide door FMO's.

Het potentieel van loxapine en zijn metabolieten (amoxapine, 7-OH-loxapine, 8-OH-loxapine en loxapine-N-oxide) voor het inhiberen van een met CYP450 gemedieerd geneesmiddelmetabolisme is *in vitro* onderzocht voor CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Er werd geen significante inhibitie waargenomen. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat loxapine en 8-OH-loxapine geen klinisch relevante concentraties van CYP1A2, 2B6 of 3A4-enzymen produceren. Bovendien geven *in-vitro*-onderzoeken aan dat loxapine en 8-OH loxapine UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 en 2B15 niet inhiberen.

Eliminatie

De uitscheiding van loxapine vindt vooral plaats tijdens de eerste 24 uur. Metabolieten worden in de urine in de vorm van conjugaten uitgescheiden en in de feces ongeconjugerd. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) varieerde van 6 tot 8 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De gemiddelde plasmaloxapineconcentraties na toediening van ADASUVE waren lineair over het klinische dosisbereik. AUC_{0-2u} , AUC_{inf} , en C_{max} stegen op dosisafhankelijke wijze.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Rokers

Een populatie-farmacokinetische analyse waarin de blootstelling bij rokers werd vergeleken met die van niet-rokers, wees uit dat roken, dat CYP1A2 induceert, een minimaal effect had op de blootstelling aan ADASUVE. Een dosisaanpassing op grond van rookstatus wordt niet aanbevolen.

Bij vrouwelijke rokers was de blootstelling (AUC_{inf}) aan ADASUVE en 7-OH-loxapine, de actieve metaboliet ervan, lager dan bij vrouwelijke niet-rokers (84% tegenover 109% 7-OH-loxapine/loxapine-verhouding), wat waarschijnlijk komt door een stijging van de klaring van loxapine bij rokers.

Demografische gegevens

Er waren geen belangrijke verschillen in de blootstelling of dispositie van loxapine na toediening van ADASUVE als gevolg van leeftijd, geslacht, ras, gewicht of BMI (*body mass index*).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen, afgezien van veranderingen in reproductief weefsel in verband met de verlengde farmacologie van loxapine. Vergelijkbare veranderingen bij mensen, o.a. gynaecomastie, zijn bekend, maar alleen na langdurige toediening van geneesmiddelen die hyperprolactinemie veroorzaken.

Vrouwjesratten paarden niet als gevolg van aanhoudende diestrus na orale behandeling met loxapine. Embryonale/foetale ontwikkelingsonderzoeken en perinatale onderzoeken wezen op een vertraagde ontwikkeling (gewichtsverlies, vertraagde ossificatie, hydronefrose, hydro-ureter en/of gezwollen renale pelvis met minder of geen papilla) en een hoger aantal perinatale en neonatale doden bij jongen van ratten die vanaf halverwege de draagtijd werden behandeld met orale doses ADASUVE lager dan de aanbevolen maximumdosis voor mensen op basis van mg/m^2 (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De witte inhalator (het omhulsel) is gemaakt van polycarbonaat van medische kwaliteit. Elke inhalator wordt geleverd in een verzegelde, multigelamineerde aluminiumfoliezak. ADASUVE 4,5 mg wordt geleverd in een doos met 1 of 5 eenheden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/823/001 (5 inhalators voor enkelvoudige dosering)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator voor enkelvoudige dosering)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2013
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADASUVE 9,1 mg inhalatiepoeder, voorverpakt

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere inhalator voor enkelvoudige dosering bevat 10 mg loxapine en geeft 9,1 mg loxapine af.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverpakt (inhalatiepoeder).

Wit apparaat met een mondstuk aan de ene kant en een uitstekend treklijpje aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ADASUVE is geïndiceerd voor het snel onder controle krijgen van lichte tot matige agitatie bij volwassen patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis. Meteen nadat de acute symptomen van agitatie onder controle zijn, dienen patiënten een reguliere behandeling te krijgen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ADASUVE moet worden toegediend in een medische omgeving onder direct toezicht van een professionele zorgverlener. Patiënten dienen gedurende het eerste uur na iedere dosis nauwkeurig te worden geobserveerd met het oog op klachten en symptomen van bronchospasme.

Er dient noodmedicatie met kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonisten beschikbaar te zijn voor de behandeling van mogelijke ernstige bijwerkingen van de luchtwegen (bronchospasme).

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis van ADASUVE is 9,1 mg. Indien nodig, kan na twee uur een tweede dosis worden toegediend. Er mogen niet meer dan twee doses worden toegediend.

Er kan een lagere dosis van 4,5 mg worden toegediend als de dosis van 9,1 mg eerder niet werd verdragen door de patiënt of als de arts besluit dat een lagere dosis beter geschikt is.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van ADASUVE bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Nier- en/of leverfunctiestoornissen

ADASUVE is niet onderzocht bij patiënten met nier- of leverstoornissen. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ADASUVE bij kinderen (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor inhalatie. Het middel is verpakt in een verzegelde zak.

Voor gebruik wordt het middel uit de zak gehaald. Als het treklijpje is verwijderd, gaat er een groen lampje branden. Dit geeft aan dat het middel klaar is voor gebruik (let wel: als het lipje verwijderd is, moet het middel binnen 15 minuten worden gebruikt). Het geneesmiddel wordt afgegeven wanneer de patiënt inhaleert door diep in te ademen via het mondstuk. Na de inhalering haalt de patiënt het mondstuk uit de mond en houdt hij/zij de adem kort in. Het geneesmiddel is afgegeven als het groene lampje uit gaat. De buitenkant van het apparaat kan warm worden tijdens het gebruik. Dat is normaal.

Voor volledige instructies over het gebruik van ADASUVE, zie de rubriek met informatie voor medisch personeel in de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor amoxapine.

Patiënten met acute klachten/symptomen van ademhalingsproblemen (bijv. piepende ademhaling) of met actieve luchtwegaandoeningen (zoals patiënten met astma of chronisch obstructief longlijden [COPD]) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de volledige dosis loxapine toe te dienen is het belangrijk dat de ADASUVE-inhalator op de juiste wijze wordt gebruikt.

Medisch personeel moet ervoor zorgen dat de patiënt de inhalator op de juiste wijze gebruikt.

ADASUVE heeft mogelijk een beperkte werkzaamheid bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken, vooral andere antipsychotica.

Bronchospasme

Bronchospasme is gemeld na toediening van ADASUVE, met name bij patiënten met astma of COPD. Wanneer dat het geval was, werd het doorgaans gemeld binnen 25 minuten na toediening (zie rubriek 4.8). Dientengevolge is ADASUVE gecontra-indiceerd bij patiënten met astma of COPD, en patiënten met acute klachten/symptomen van ademhalingsproblemen (bijv. piepende ademhaling) (zie rubriek 4.3). ADASUVE is niet onderzocht bij patiënten met andere soorten longziekten. Het wordt aanbevolen de patiënten gedurende het eerste uur na toediening van ADASUVE nauwkeurig te observeren met het oog op klachten en symptomen van bronchospasme.

Voor patiënten die bronchospasme kunnen ontwikkelen moet een behandeling met een kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonist worden overwogen, bijv. salbutamol (zie rubriek 4.2 en 4.8).

ADASUVE mag niet opnieuw worden toegediend bij patiënten bij wie klachten/symptomen van ademhalingsproblemen optreden (zie rubriek 4.3).

Hypoventilatie

Gezien het primaire effect van loxapine op het centraal zenuwstelsel (czs) is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ADASUVE bij patiënten met een luchtwegaandoening, zoals hypovigilante patiënten of patiënten met czs-depressie als gevolg van alcohol of andere centraal werkende middelen zoals anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opiaten, enz. (zie rubriek 4.5).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

ADASUVE is niet onderzocht bij oudere patiënten, waaronder patiënten met aan dementie gerelateerde psychose. Uit klinische onderzoeken met atypische en conventionele antipsychotische geneesmiddelen is gebleken dat ouderen met aan dementie gerelateerde psychose een hoger overlijdensrisico lopen dan wanneer zij placebo krijgen toegediend. ADASUVE is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met aan dementie gerelateerde psychose.

Extrapiramidale symptomen

Extrapiramidale symptomen (waaronder acute dystonie) zijn bekende klasse-effecten van antipsychotica. Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van extrapiramidale symptomen.

Tardieve dyskinesie

Als klachten en symptomen van tardieve dyskinesie worden waargenomen bij een patiënt die met loxapine wordt behandeld, moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of zelfs optreden nadat de behandeling is stopgezet.

Maligne antipsychoticasyndroom (NMS)

Klinische manifestaties van NMS zijn hyperpyrexie, spierstijfheid, een veranderde geestelijke toestand en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige polsslag of bloeddruk, tachycardie, diaforesis en hartritme stoornissen). Bijkomende klachten zijn onder andere een verhoogd creatinefosfokinase, myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die wijzen op NMS of onverwacht hoge koorts krijgt zonder verdere klinische manifestaties van NMS, moet de behandeling met ADASUVE worden stopgezet.

Hypotensie

Lichte hypotensie werd gemeld in kortlopende (24 uur durende), placebo-gecontroleerde proeven bij geagiteerde patiënten die ADASUVE toegediend kregen. Als vasopressortherapie nodig is, geniet noradrenaline of fenylefrine de voorkeur. Adrenaline mag niet worden gebruikt, aangezien stimulering van bèta-adrenoceptoren bij een door loxapine geïnduceerde partiële alfa-adrenoceptorblokkade hypotensie kan verergeren (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculair

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ADASUVE bij patiënten met onderliggende cardiovasculaire aandoeningen. ADASUVE wordt afgeraden bij patiëntenpopulaties met een bekende cardiovasculaire aandoening (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartziekte, hartfalen of afwijkingen in de geleiding), een cerebrovasculaire aandoening of aandoeningen die patiënten vatbaarder maken voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensiva).

QT-interval

Er lijkt geen verband te bestaan tussen klinisch relevante QT-verlenging en een enkelvoudige of herhaalde doses ADASUVE. Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt toegediend bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een familiäre voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Het potentiële risico op QTc-verlenging wegens interactie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, is niet bekend.

Insulten / convulsies

Voorzichtigheid is geboden wanneer loxapine wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies aangezien loxapine leidt tot een verlaging van de convulsiedrempel. Er zijn insulten gemeld bij patiënten die loxapine oraal kregen toegediend met een werkzame antipsychotische dosering. Deze insulten kunnen zich bij epileptische patiënten zelfs voordoen wanneer een standaard- onderhoudsbehandeling met anti-epileptica wordt toegediend (zie rubriek 4.5).

Anticholinerge activiteit

Vanwege de anticholinerge activiteit is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ADASUVE bij patiënten met glaucoom of een neiging tot urineretentie, met name bij gelijktijdige toediening van anticholinerge antiparkinsongeneesmiddelen.

Intoxicatie of een fysieke aandoening (delirium)

De veiligheid en werkzaamheid van ADASUVE bij patiënten met agitatie als gevolg van intoxicatie of een fysieke aandoening (delirium) zijn niet onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt gebruikt bij patiënten met intoxicatie of een delirium (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van benzodiazepinen of andere hypnosedativa of middelen die de ademhaling onderdrukken kan in verband worden gebracht met overmatige sedatie en ademhalingsdepressie of ademstilstand. Als behandeling met benzodiazepine in combinatie met loxapine noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten op overmatige sedatie en orthostatische hypotensie worden gecontroleerd.

Een onderzoek naar de combinatie van geïnhaleerd loxapine en intramusculair lorazepam 1 mg heeft geen significante effecten aan het licht gebracht op de ademhalingsfrequentie, pulsoximetrie, bloeddruk of hartslag vergeleken met aparte toediening van elk van de medicaties. Hogere doses van lorazepam zijn niet onderzocht. De effecten van de combinatie op sedatie bleken additief te zijn.

De mogelijkheid dat ADASUVE van invloed is op de werking van andere geneesmiddelen

Er wordt niet verwacht dat loxapine leidt tot klinisch belangrijke farmacokinetische interacties met geneesmiddelen die ofwel worden gemetaboliseerd door cytochroom-P450-isozymen (CYP450-isozymen) ofwel of geglucuronideerde door menselijke uridine 5'-diphosphoglucuronosyl transferases (UGT's).

Voorzichtigheid wordt geadviseerd als loxapine wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen, zoals fenothiazinen of butyrofenonen, clozapine, tricyclica of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), tramadol en mefloquine (zie rubriek 4.4).

In-vitro-onderzoeken wezen uit dat loxapine geen substraat was voor P-glycoproteïne (P-gp) maar P-gp wel remt. Bij therapeutische concentraties wordt echter niet verwacht dat het door P-gp gemedieerde transport van andere geneesmiddelen op een klinisch significante wijze zal worden geremd.

Gezien het primaire effect van loxapine op het czs is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ADASUVE in combinatie met alcohol of andere centraal werkende middelen, zoals anxiolytica, de meeste antipsychotica, hypnotica, opiaten, enz. Het gebruik van loxapine bij patiënten met alcohol- of geneesmiddelenintoxicatie (door geneesmiddelen op doktersvoorschrift of oneigenlijk gebruikte geneesmiddelen) is niet beoordeeld. Loxapine kan ernstige ademhalingsdepressie veroorzaken als het wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die het czs onderdrukken (zie rubriek 4.4).

De mogelijkheid dat andere geneesmiddelen van invloed zijn op de werking van ADASUVE

Loxapine is een substraat voor flavine-bevattende mono-oxygenasen (FMO's) en voor verschillende CYP450-isozymen (zie rubriek 5.2). Het risico op metabole interacties als gevolg van een effect op een afzonderlijke isoform is derhalve beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen toegediend die deze enzymen remmen of versterken, met name als bekend is dat het gelijktijdig toegediende geneesmiddel verschillende enzymen die een rol spelen bij het metabolisme van loxapine, remt of versterkt. Dergelijke geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid en veiligheid van ADASUVE op een onregelmatige wijze beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik van CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacin, enoxacin, propranolol en refecoxib) dient, waar mogelijk, te worden vermeden.

Adrenaline

Gelijktijdige toediening van loxapine en adrenaline kan verergering van hypotensie veroorzaken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pasgeborenen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap herhaaldelijk aan antipsychotica zijn blootgesteld, lopen na de geboorte een risico op bijwerkingen waaronder extrapiramidale symptomen en/of ontwenningverschijnselen die qua ernst en duur kunnen variëren. Er is melding gemaakt van agitatie, hypertoniciteit, hypotoniciteit, tremor, slaperigheid, dyspneu of een voedingsstoornis. Er moet derhalve worden overwogen pasgeborenen onder toezicht te houden. ADASUVE mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel van behandeling voor de vrouw opweegt tegen het mogelijke risico voor het ongeboren kind.

Borstvoeding

Het is niet bekend in welke mate loxapine/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Van loxapine/ metabolieten is echter aangetoond dat ze bij lacterende honden in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Patiënten moet worden geadviseerd gedurende 48 uur nadat ze loxapine toegediend hebben gekregen geen borstvoeding te geven en de in de tussentijd aangemaakte melk weg te gooien.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van loxapine op de vruchtbaarheid bij mensen. Er is bekend dat langdurige behandeling met antipsychotica bij mensen kan leiden tot verlies van libido en amenorroe. Bij vrouwtjesratten is een effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADASUVE heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het mogelijke risico op sedatie/slaperigheid, vermoeidheid of duizeligheid mogen patiënten geen gevaarlijke machines, waaronder motorvoertuigen, bedienen, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat loxapine daar geen negatief effect op heeft (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeksgegevens is gebaseerd op kortlopende (24 uur), placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken (twee fase 3-onderzoeken en één

fase 2A-onderzoek) waaraan 524 volwassen patiënten met agitatie geassocieerd met schizofrenie of een bipolaire stoornis deelnamen.

In deze onderzoeken kwam bronchospasme niet vaak voor. In specifieke klinische fase 1-veiligheidsonderzoeken bij patiënten met astma of COPD werd echter wel vaak melding gemaakt van bronchospasme en deze patiënten moesten vaak worden behandeld met kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonisten. Om die reden is ADASUVE gecontra-indiceerd bij patiënten met astma, COPD of een andere actieve luchtwegaandoening (zie rubriek 4.3).

De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met ADASUVE waren dysgeusie, sedatie/slaperigheid en duizeligheid (duizeligheid kwam vaker voor na behandeling met placebo dan na behandeling met loxapine).

Tabel met overzicht van bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn als volgt geclassificeerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen

MedDRA-systeem/orgaanclassificatie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak: sedatie/slaperigheid Vaak: duizeligheid Soms: dystonie, dyskinesie, oculogyratie, tremor, acathisie/rusteloosheid
Bloedvataandoeningen Soms: hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak: keelirritatie Soms: bronchospasme (waaronder kortademigheid)
Maag-darmstelselaandoeningen Zeer vaak: dysgeusie Vaak: droge mond
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak: vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bronchospasme

In kortlopende (24 uur), placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met agitatie geassocieerd met schizofrenie of een bipolaire stoornis zonder actieve luchtwegaandoening, kwam soms bronchospasme en mogelijke tekenen van bronchospasme (waaronder meldingen van piepende ademhaling, kortademigheid of hoest) voor bij patiënten die met ADASUVE werden behandeld. In placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken bij proefpersonen met lichte tot matige persisterende astma of matige tot ernstige COPD, werd echter zeer vaak bronchospasme waargenomen. De meeste van deze bijwerkingen traden op binnen 25 minuten na toediening, waren licht tot matig van ernst en konden met een geïnhaleerde luchtwegverwijder worden verlicht.

Bijwerkingen bij chronisch oraal gebruik van loxapine

Bij chronische orale toediening van loxapine werden onder andere de volgende bijwerkingen waargenomen: sedatie en sufheid, extrapiramidale symptomen (o.a. tremor, acathisie, stijfheid en dystonie), cardiovasculaire effecten (o.a. tachycardie, hypotensie, hypertensie, orthostatische hypotensie, een licht gevoel in het hoofd en syncope) en anticholinerge effecten (o.a. droge ogen, wazig zien en urineretentie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden in klinische onderzoeken geen gevallen van overdosering van ADASUVE gemeld.

Symptomen

In het geval van onopzettelijke overdosering zijn de klachten en symptomen afhankelijk van het aantal toegediende eenheden en de tolerantie van de individuele patiënt. Zoals in verband met de farmacologische werking van loxapine verwacht zou kunnen worden, lopen de klinische resultaten uiteen van lichte depressie van het czs en het cardiovasculaire systeem tot ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie en bewusteloosheid (zie rubriek 4.4). Er moet rekening worden gehouden met het optreden van extrapiramidale symptomen en/of convulsies. Na overdosering van orale loxapine is ook nierfalen waargenomen.

Behandeling

In geval van overdosering is de behandeling symptomatisch en ondersteunend. Er kan worden verwacht dat ernstige hypotensie reageert op de toediening van noradrenaline of fenylefrine. Adrenaline mag niet worden gebruikt aangezien dit bij patiënten met een partiële adrenerge blokkade tot verdere verlaging van de bloeddruk kan leiden (zie de rubrieken 4.4 en 4.5). Ernstige extrapiramidale reacties moeten worden behandeld met anticholinerge antiparkinsongeneesmiddelen of difenhydraminehydrochloride en er moet behandeling met anti-epileptica worden gestart indien geïndiceerd. Aanvullende maatregelen zijn onder andere zuurstof en intraveneuze vloeistoffen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, antipsychotica; ATC-code: N05AH01

De werkzaamheid van loxapine wordt waarschijnlijk gemedieerd door middel van het met een hoge affiniteit antagoneren van dopamine D2-receptoren en serotonine 5-HT_{2A}-receptoren. Loxapine bindt aan noradrenerge, histaminerge en cholinerge receptoren en de interactie van loxapine met deze systemen kan van invloed zijn op het spectrum van de farmacologische effecten van loxapine.

Er zijn bij verschillende diersoorten veranderingen in het niveau van excitabiliteit van subcorticale inhibitorische gebieden waargenomen, die worden geassocieerd met een kalmerend effect en onderdrukking van agressief gedrag.

Klinische werkzaamheid

Aan de twee fase 3-onderzoeken namen patiënten deel met acute agitatie van ten minste een matig niveau (14 of hoger) op de PANSS-schaal (*Positive and Negative Syndrome Scale - Excited Component* (PEC-score)) (slechte impulscontrole, spanning, vijandigheid, beperkte coöperatie en opwinding). Voor deelname in onderzoek 004-301 was de diagnose schizofrenie vereist. Voor deelname in onderzoek 004-302 was de diagnose bipolaire stoornis (huidige episode manisch of gemengd) vereist. Patiënten hadden een significante en chronische psychiatrische ziekte (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, vierde editie (DSM-IV)), op basis van het aantal jaren na

de diagnose en eerdere ziekenhuisopnamen. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo, ADASUVE 4,5 mg en ADASUVE 9,1 mg.

De gemiddelde leeftijd van gerandomiseerde patiënten was 43,1 jaar in onderzoek 004-301 en 40,8 jaar in onderzoek 004-302: jongvolwassenen (18-25 jaar) waren in beide proeven nauwelijks vertegenwoordigd (7,3%). In het schizofrenieonderzoek waren vrouwen nauwelijks vertegenwoordigd (26,5%) en in onderzoek 004-302 was ongeveer de helft van de patiënten mannelijk (49,7%). Ongeveer 35% van de patiënten met schizofrenie gebruikte op het moment van toediening gelijktijdig antipsychotica, terwijl ongeveer 13% van de patiënten met een bipolaire stoornis deze geneesmiddelen kreeg toegediend. Het merendeel van de patiënten in beide fase 3-onderzoeken rookte: ongeveer 82% van de patiënten met schizofrenie en 74% van de patiënten met een bipolaire stoornis rookte op dat moment.

Na de eerste dosis werd ten minste twee uur later een tweede dosis toegediend als de agitatie onvoldoende was afgenomen. Zo nodig werd ten minste vier uur na de tweede dosis een derde dosis toegediend. Indien medisch noodzakelijk, werd noodmedicatie (intramusculaire lorazepam) toegediend. Het primaire eindpunt was de absolute verandering in de PEC-score vanaf de uitgangssituatie tot twee uur na toediening van dosis 1 voor beide doses ADASUVE ten opzichte van placebo. Andere eindpunten waren onder andere PEC- en CGI-I- (*Clinical Global Impression – Improvement*) responders twee uur na dosis 1 en het totale aantal patiënten per groep die 1, 2 of 3 doses studiegeneesmiddel toegediend kregen met en zonder noodmedicatie. Als responders werden beschouwd patiënten met een daling $\geq 40\%$ van de totale PEC-score ten opzichte van de uitgangssituatie of patiënten met een CGI-I-score van 1 (heel veel beter) of 2 (veel beter).

Een verminderde agitatie werd waargenomen 10 minuten na dosis 1, het eerste beoordelingsmoment, en bij alle volgende beoordelingen tijdens de beoordelingsperiode van 24 uur, zowel voor de dosis van 4,5 mg als die van 9,1 mg, zowel bij patiënten met schizofrenie als die met een bipolaire stoornis.

Uit onderzoek naar populatiesubgroepen (leeftijd, ras en geslacht) kwam geen verschil in respons op basis van deze populatiesubgroepen naar voren.

Zie onderstaande tabel voor de belangrijkste resultaten.

De belangrijkste resultaten van de hoofdonderzoeken naar de werkzaamheid: vergelijkingen tussen ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg en placebo

	Onderzoek Patiënten	004-301 Schizofrenie			004-302 Bipolaire stoornis		
	Behandeling N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
PEC- verandering	Uitgangssituatie	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Verandering twee uur na toediening	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC- responders	30 minuten na toediening	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	twee uur na toediening	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I- responder	% CGI-I- responders	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Aantal benodigde doses	Eén	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Twee	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Drie	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Noodmedicatie	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

PEC-responders = $\geq 40\%$ verandering ten opzichte van PEC-uitgangssituatie;

CGI-I-responders = score 1 (heel veel beter) of 2 (veel beter)

PBO = placebo SD = standaarddeviatie

In een ondersteunend fase 2-onderzoek met enkelvoudige dosis waaraan in totaal 129 patiënten met schizofrenie en een schizoaffectieve stoornis deelnamen, was de daling in de verandering van PEC na twee uur -5,0 voor placebo, -6,7 voor ADASUVE 4,5 mg en -8,6 (p<0,001) voor ADASUVE 9,1 mg. Er werd noodmedicatie toegediend bij respectievelijk 32,6%, 11,1% en 14,6% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADASUVE in de subgroep van pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 12 jaar voor de behandeling van schizofrenie en in de subgroep vanaf de geboorte tot 10 jaar voor de behandeling van bipolaire stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADASUVE in de subgroep van pediatrische patiënten van 12 tot 18 jaar voor de behandeling van schizofrenie en in de subgroep van 10 tot 18 jaar voor de behandeling van bipolaire stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De toediening van ADASUVE resulteerde in een snelle absorptie van loxapine waarbij de maximale plasmaconcentratie werd bereikt na een mediane tijd (T_{max}) van twee minuten. De blootstelling aan loxapine tijdens de eerste twee uur na toediening (AUC_{0-2u} , een maatstaf voor vroege blootstelling die relevant is voor de aanvang van het therapeutische effect) was 25,6 ng*u/ml voor de dosis van 4,5 mg en 66,7 ng*u/ml voor de dosis van 9,1 mg bij gezonde proefpersonen.

De farmacokinetische parameters van loxapine werden bepaald bij proefpersonen die chronische, stabiele doses antipsychotica toegediend kregen na herhaalde toediening van in totaal drie doses (4,5 mg of 9,1 mg) ADASUVE om de vier uur. De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren gelijk na de eerste en derde dosis ADASUVE, wat wijst op minimale accumulatie tijdens het doseringsinterval van vier uur.

Distributie

Loxapine wordt snel uit het plasma verwijderd en verspreidt zich naar het weefsel. Dieronderzoek na orale toediening wijst op een initiële preferentiële distributie naar de longen, de hersenen, de milt, het hart en de nieren. Loxapine is voor 96,6% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Loxapine wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever, waarbij meerdere metabolieten worden gevormd. De voornaamste metabole routes zijn onder andere hydroxylatie naar de vorm 8-OH-loxapine en 7-OH-loxapine, N-oxidatie naar de vorm loxapine N-oxide en demethylatie naar de vorm amoxapine. Voor ADASUVE was de volgorde waarin de waargenomen metabolieten bij mensen werden gevormd (op basis van systemische blootstelling) 8-OH-loxapine >> loxapine N-oxide > 7-OH-loxapine > amoxapine, waarbij de plasmaspiegels van 8-OH-loxapine vergelijkbaar waren met die van de moederverbinding. 8-OH-loxapine is niet farmacologisch actief bij de D2-receptor terwijl de kleine metaboliet, 7-OH-loxapine, een hoge bindingsaffiniteit met D2-receptoren heeft.

Loxapine is een substraat voor verschillende CYP450-isozymen; uit *in-vitro*-onderzoeken blijkt dat 7-OH-loxapine voornamelijk wordt gevormd door de CYP's 3A4 en 2D6, 8-OH-loxapine voornamelijk door CYP1A2, amoxapine voornamelijk door CYP3A4, 2C19 en 2C8, en loxapine N-oxide door FMO's.

Het potentieel van loxapine en zijn metabolieten (amoxapine, 7-OH-loxapine, 8-OH-loxapine en loxapine-N-oxide) voor het inhiberen van een met CYP450 gemedieerd geneesmiddelmetabolisme is *in-vitro* onderzocht voor CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Er werd geen significante inhibitie waargenomen. *In-vitro* onderzoeken geven aan dat loxapine en 8-OH-loxapine geen klinisch relevante concentraties van CYP1A2, 2B6 of 3A4-enzymen produceren. Bovendien geven *in-vitro* onderzoeken aan dat loxapine en 8-OH loxapine UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 en 2B15 niet inhiberen.

Eliminatie

De uitscheiding van loxapine vindt vooral plaats tijdens de eerste 24 uur. Metabolieten worden in de urine in de vorm van conjugaten uitgescheiden en in de feces ongeconjugerd. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) varieerde van 6 tot 8 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De gemiddelde plasmaloxapineconcentraties na toediening van ADASUVE waren lineair over het klinische dosisbereik. AUC_{0-2u} , AUC_{inf} , en C_{max} stegen op dosisafhankelijke wijze.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Rokers

Een populatie-farmacokinetische analyse waarin de blootstelling bij rokers werd vergeleken met die van niet-rokers, wees uit dat roken, dat CYP1A2 induceert, een minimaal effect had op de blootstelling aan ADASUVE. Een dosisaanpassing op grond van rookstatus wordt niet aanbevolen.

Bij vrouwelijke rokers was de blootstelling (AUC_{inf}) aan ADASUVE en 7-OH-loxapine, de actieve metaboliet ervan, lager dan bij vrouwelijke niet-rokers (84% tegenover 109% 7-OH-loxapine/loxapine-verhouding), wat waarschijnlijk komt door een stijging van de klaring van loxapine bij rokers.

Demografische gegevens

Er waren geen belangrijke verschillen in de blootstelling of dispositie van loxapine na toediening van ADASUVE als gevolg van leeftijd, geslacht, ras, gewicht of BMI (*body mass index*).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit duiden niet op een speciaal risico voor mensen, afgezien van veranderingen in reproductief weefsel in verband met de verlengde farmacologie van loxapine. Vergelijkbare veranderingen bij mensen, o.a. gynaecomastie, zijn bekend, maar alleen na langdurige toediening van geneesmiddelen die hyperprolactinemie veroorzaken.

Vrouwjesratten paarden niet als gevolg van aanhoudende diestrus na orale behandeling met loxapine. Embryonale/foetale ontwikkelingsonderzoeken en perinatale onderzoeken wezen op een vertraagde ontwikkeling (gewichtsverlies, vertraagde ossificatie, hydronefrose, hydro-ureter en/of gezwollen renale pelvis met minder of geen papilla) en een hoger aantal perinatale en neonatale doden bij jongen van ratten die vanaf halverwege de draagtijd werden behandeld met orale doses ADASUVE lager dan de aanbevolen maximumdosis voor mensen op basis van mg/m^2 (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De witte inhalator (het omhulsel) is gemaakt van polycarbonaat van medische kwaliteit. Elke inhalator wordt geleverd in een verzegelde, multigelamineerde aluminiumfoliezak. ADASUVE 9,1 mg wordt geleverd in een doos met 1 of 5 eenheden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/823/002 (5 inhalators voor enkelvoudige dosering)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator voor enkelvoudige dosering)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2013
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder moet voorafgaand aan de lancering een voorlichtingsprogramma met de nationale bevoegde instanties in iedere lidstaat afstemmen.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat, na de discussies en de overeenkomst met de nationale bevoegde instanties in iedere lidstaat waar ADASUVE in de handel wordt gebracht, al het medisch personeel dat ADASUVE tijdens en na de lancering naar verwachting zal gebruiken, een voorlichtingspakket ontvangt met daarin de volgende zaken:

- samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter;
- voorlichtingsmateriaal voor het medisch personeel.

De belangrijkste in het voorlichtingsmateriaal op te nemen onderdelen:

- Informatie over ADASUVE, inclusief de goedgekeurde indicatie volgens de Samenvatting van de productkenmerken:

“ADASUVE is geïndiceerd voor het snel onder controle krijgen van lichte tot matige agitatie bij volwassen patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis. Meteen nadat de acute symptomen van agitatie onder controle zijn, dienen patiënten een reguliere behandeling te krijgen.”

- Gedetailleerde beschrijving van de toedieningsprocedures van ADASUVE:

ADASUVE moet worden toegediend in een medische omgeving onder toezicht van een professionele zorgverlener.

De aanbevolen aanvangsdosis van ADASUVE is 9,1 mg. Indien nodig, kan na twee uur een tweede dosis worden toegediend. Er mogen niet meer dan twee doses worden toegediend.

- Voorbereiding van de patiënt op de procedure en daaropvolgende monitoring:

De patiënt dient gedurende het eerste uur na iedere dosis nauwkeurig te worden geobserveerd met het oog op klachten en symptomen van bronchospasme.

- Behandeling van vroege tekenen en symptomen van bronchospasme:

Kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonisten moeten worden gebruikt voor de behandeling van mogelijke ernstige bijwerkingen van de luchtwegen.

- Voordat ADASUVE wordt toegediend:

Gebruik ADASUVE niet bij patiënten met actieve luchtwegaandoeningen, zoals astma of COPD.

Gebruik ADASUVE niet bij patiënten met acute klachten of symptomen van ademhalingsproblemen.

Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt toegediend bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een voorgeschiedenis in de familie van QT-verlenging, en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADASUVE 4,5 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
loxapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere inhalator geeft 4,5 mg loxapine af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

1 inhalator voor enkelvoudige dosering

5 inhalators voor enkelvoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Dit middel is verpakt in een verzegelde zak en dient pas vlak vóór gebruik uit de zak te worden gehaald.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/823/001 (5 inhalators voor enkelvoudige dosering)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator voor enkelvoudige dosering)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}

NN: {nummer}

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON**

ZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADASUVE 4,5 mg inhalatiepoeder
loxapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere inhalator geeft 4,5 mg loxapine af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder.

Inhalator voor enkelvoudige dosering.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Instructies voor gebruik binnenin.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

Instructies voor gebruik.

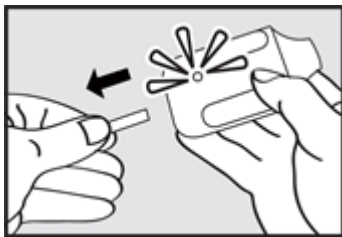
Lees de volgende vijf stappen voordat u ADASUVE aan een patiënt toedient:

1. Open de zak. Het middel dient pas vlak vóór gebruik uit de zak te worden gehaald.

Scheur de foliezak open en haal de inhalator uit de verpakking.



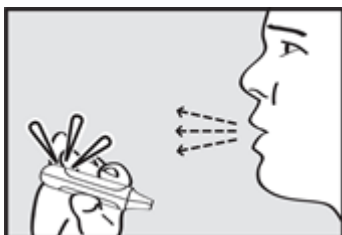
2. Verwijder de flap. Verwijder de plastic flap aan de achterkant van de inhalator. Het groene lampje gaat branden. Dit geeft aan dat de inhalator klaar is voor gebruik.



Te gebruiken binnen 15 minuten nadat de flap is verwijderd (of tot het groene lampje uitgaat) om te voorkomen dat de inhalator automatisch wordt gedeactiveerd.

Instrueer de patiënt om het volgende te doen:

3. Uitademen. Houd de inhalator weg van de mond en adem uit tot de longen helemaal leeg zijn.



4. Inhaleren. Inhaleer door diep in te ademen via het mondstuk.

BELANGRIJK: Controleer of het groene lampje uitgaat nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.



5. De adem inhouden. Na inhalatie haalt de patiënt het mondstuk uit de mond en houdt hij/zij de adem kort in.



N.B.: Instrueer de patiënt stappen 3, 4 en 5 te herhalen als het groene lampje blijft branden nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet te gebruiken bij patiënten met astma of COPD of met acute respiratoire symptomen.

Er dient een behandeling met kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonisten beschikbaar te zijn voor de behandeling van mogelijk bronchospasme.

Patiënten dienen gedurende het eerste uur na iedere dosis nauwkeurig te worden geobserveerd met het oog op klachten en symptomen van bronchospasme.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/823/001 (5 inhalators voor enkelvoudige dosering)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator voor enkelvoudige dosering)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

OMHULSEL VAN HET APPARAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADASUVE 4,5 mg inhalatiepoeder
loxapine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4,5 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADASUVE 9,1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
loxapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere inhalator geeft 9,1 mg loxapine af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

1 inhalator voor enkelvoudige dosering

5 inhalators voor enkelvoudige dosering

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Dit middel is verpakt in een verzegelde zak en dient pas vlak vóór gebruik uit de zak te worden gehaald.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/823/002 (5 inhalators voor enkelvoudige dosering)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator voor enkelvoudige dosering)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}

SN: {nummer}
NN: {nummer}

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INJECTIEFLACON**

ZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADASUVE 9,1 mg inhalatiepoeder
loxapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere inhalator geeft 9,1 mg loxapine af.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder.

Inhalator voor enkelvoudige dosering.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Instructies voor gebruik binnenin.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor inhalatie.

Instructies voor gebruik.

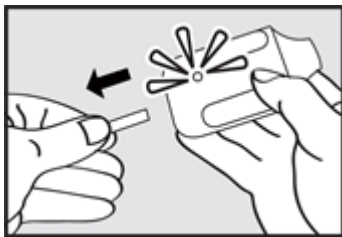
Lees de volgende vijf stappen voordat u ADASUVE aan een patiënt toedient:

1. Open de zak. Het middel dient pas vlak vóór gebruik uit de zak te worden gehaald.

Scheur de foliezak open en haal de inhalator uit de verpakking.



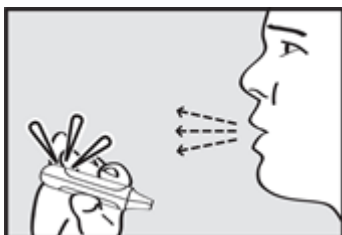
2. Verwijder de flap. Verwijder de plastic flap aan de achterkant van de inhalator. Het groene lampje gaat branden. Dit geeft aan dat de inhalator klaar is voor gebruik.



Te gebruiken binnen 15 minuten nadat de flap is verwijderd (of tot het groene lampje uitgaat) om te voorkomen dat de inhalator automatisch wordt gedeactiveerd.

Instrueer de patiënt om het volgende te doen:

3. Uitademen. Houd de inhalator weg van de mond en adem uit tot de longen helemaal leeg zijn.



4. Inhaleren. Inhaleer door diep in te ademen via het mondstuk.

BELANGRIJK: Controleer of het groene lampje uitgaat nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.



5. De adem inhouden. Na inhalatie haalt de patiënt het mondstuk uit de mond en houdt hij/zij de adem kort in.



N.B.: Instrueer de patiënt stappen 3, 4 en 5 te herhalen als het groene lampje blijft branden nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet te gebruiken bij patiënten met astma of COPD of met acute respiratoire symptomen.

Er dient een behandeling met kortwerkende bronchusverwijdende bèta-agonisten beschikbaar te zijn voor de behandeling van mogelijk bronchospasme.

Patiënten dienen gedurende het eerste uur na iedere dosis nauwkeurig te worden geobserveerd met het oog op klachten en symptomen van bronchospasme.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/823/002 (5 inhalators voor enkelvoudige dosering)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator voor enkelvoudige dosering)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

OMHULSEL VAN HET APPARAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ADASUVE 9,1 mg inhalatiepoeder
loxapine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

9,1 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADASUVE 4,5 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld loxapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADASUVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u ADASUVE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u ADASUVE?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADASUVE?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADASUVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in ADASUVE, loxapine, behoort tot een groep van geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd. ADASUVE remt de werking van bepaalde chemische stoffen in de hersenen (neurotransmitters) zoals dopamine en serotonine, wat een kalmerend effect heeft en agressief gedrag onderdrukt.

ADASUVE wordt gebruikt voor de behandeling van acute symptomen van lichte tot matige agitatie die kan optreden bij volwassen patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis. Dit zijn ziekten die worden gekenmerkt door symptomen zoals:

- (schizofrenie) dingen horen, zien of voelen die er niet zijn, achterdocht, onterechte overtuigingen, onsamenhangend(e) spraak en gedrag en vervlakte emoties; mensen met deze aandoening kunnen zich ook depressief, schuldig, angstig of gespannen voelen;
- (bipolaire stoornis) zich fantastisch ('high') voelen, een overmaat aan energie hebben, veel minder slaap dan normaal nodig hebben, snel praten met elkaar snel opvolgende ideeën en soms ernstige prikkelbaarheid.

2. Wanneer mag u ADASUVE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor loxapine of amoxapine;
- U hebt last van piepende ademhaling of kortademigheid;
- U hebt longklachten, zoals astma of chronisch obstructief longlijden (door uw arts mogelijk aangeduid als 'COPD').

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u dit middel gaat gebruiken, zal uw arts of verpleegkundige met u praten en bepalen of het middel voor u geschikt is.

- ADASUVE kan tot vernauwing van de luchtwegen (bronchospasme) leiden en een piepende ademhaling, hoest, een beklemmend gevoel op de borst of kortademigheid veroorzaken. Meestal kan dit binnen 25 minuten na gebruik gebeuren.
- Maligne antipsychoticasyndroom (NMS) bestaat uit een reeks symptomen die kunnen optreden als u antipsychotica zoals ADASUVE gebruikt. Deze symptomen zijn mogelijk hoge koorts,

spierstijfheid en onregelmatige of snelle hartslag of polsslag. NMS kan dodelijk zijn. Gebruik ADASUVE niet opnieuw als NMS optreedt.

- Antipsychotica zoals ADASUVE kunnen ertoe leiden dat u bewegingen maakt die u niet onder controle kunt houden, zoals vreemde gezichten trekken, uw tong uitsteken, uw lippen tuiten of smakken met uw lippen, snel met uw ogen knipperen, of uw benen, armen of vingers snel bewegen. De behandeling met ADASUVE moet mogelijk worden gestopt als dit het geval is.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt gebruikt bij patiënten met intoxicatie of een delirium.

Neem voordat u dit geneesmiddel gebruikt contact op met uw arts of verpleegkundige als het onderstaande op u van toepassing is:

- u hebt of had eerder ademhalingsproblemen zoals astma of andere chronische longziekten zoals bronchitis of emfyseem;
- u hebt of had eerder hartklachten of u hebt een beroerte gehad;
- u hebt of had eerder lage of hoge bloeddruk;
- u hebt of had eerder een epileptische aanval (convulsie);
- u hebt of had eerder glaucoom (verhoging van de oogdruk);
- u hebt of had eerder urineretentie (het achterblijven van urine in de blaas);
- u gebruikte al ADASUVE en u hebt last gekregen van een piepende ademhaling of kortademigheid;
- u hebt ooit last gehad van spier- of oogbewegingen die niet onder controle kunnen worden gehouden, coördinatieproblemen, aanhoudende samentrekking van spieren, rusteloosheid of niet kunnen stilzitten;
- u bent een oudere persoon met dementie (verlies van geheugen en andere geestelijke vermogens).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADASUVE is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADASUVE nog andere geneesmiddelen of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Bijvoorbeeld:

- adrenaline;
- geneesmiddelen voor de behandeling van ademhalingsproblemen;
- geneesmiddelen die een risico op een epileptische aanval meebrengen (bijvoorbeeld clozapine, tricyclica of SSRI's, tramadol of mefloquine);
- geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson;
- lorazepam of andere centraal werkende geneesmiddelen (voor de behandeling van angst, depressie, pijn of om u te helpen slapen) of andere geneesmiddelen die slaperigheid veroorzaken;
- recreatieve (illegale) middelen;
- geneesmiddelen zoals fluvoxamine, propranolol en enoxacine en andere geneesmiddelen die een bepaald leverenzym genaamd CYP450 1A2 remmen;
- geneesmiddelen voor de behandeling van schizofrenie, depressie of pijn, aangezien deze het risico op een epileptische aanval vergroten.

Het gelijktijdig gebruik van ADASUVE en adrenaline kan ervoor zorgen dat uw bloeddruk daalt.

Waarop moet u letten met alcohol?

Omdat ADASUVE van invloed is op het zenuwstelsel, moet alcohol worden vermeden tijdens het gebruik van ADASUVE.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag geen borstvoeding geven gedurende 48 uur nadat u ADASUVE toegediend hebt gekregen en u moet de melk die u in die 48 uur aanmaakt weggoien.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die tijdens de laatste drie maanden van hun zwangerschap herhaaldelijk antipsychotica hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, agitatie, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn meldingen gedaan van duizeligheid, sedatie en slaperigheid als mogelijke bijwerkingen van ADASUVE. Daarom mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschappen of machines gebruiken nadat u ADASUVE hebt gebruikt zolang u niet weet hoe ADASUVE van invloed op u is.

3. Hoe gebruikt u ADASUVE?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

De aanbevolen aanvangsdosis is 9,1 mg. Uw arts kan na twee uur een tweede dosis voorschrijven nadat hij of zij uw toestand zorgvuldig heeft beoordeeld, en uw dosering kan worden verlaagd naar 4,5 mg als uw arts van oordeel is dat deze dosis geschikter is voor de behandeling van uw toestand.

U gebruikt ADASUVE onder toezicht van een arts of verpleegkundige.

ADASUVE is bestemd voor gebruik door inhalatie. Als de arts of verpleegkundige de toediening van ADASUVE heeft voorbereid, zal hij of zij u vragen het apparaat in uw hand te nemen, uit te ademen, het mondstuk vervolgens in uw mond te steken, het geneesmiddel door het apparaat te inhaleren en uw adem dan kort in te houden.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met u arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt dat u meer ADASUVE toegediend krijgt dan nodig is. Bij patiënten die meer ADASUVE toegediend hebben gekregen dan de bedoeling was, kunnen de volgende symptomen optreden: extreme vermoeidheid of slaperigheid, moeite met ademen, lage bloeddruk, keelirritatie of een vieze smaak in de mond, spier- of oogbewegingen die niet onder controle kunnen worden gehouden.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk en gebruik het geneesmiddel niet meer wanneer de volgende bijwerkingen optreden:

- ademhalingsproblemen zoals een piepende ademhaling, hoest, kortademigheid, een beklemmend gevoel op de borst, aangezien deze symptomen erop kunnen wijzen dat het geneesmiddel uw luchtwegen irriteert (komt niet vaak voor tenzij u astma of COPD hebt);
- een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, aangezien deze symptomen erop kunnen wijzen dat het geneesmiddel een daling van uw bloeddruk veroorzaakt (komt soms voor);
- verergerde agitatie of verwardheid, vooral in combinatie met koorts of spierstijfheid (komt zelden voor). Deze bijwerkingen kunnen in verband worden gebracht met een ernstige aandoening genaamd maligne antipsychoticasyndroom (NMS).

Neem ook contact op met uw arts wanneer sprake is van de volgende bijwerkingen, die ook kunnen optreden bij gebruik van andere vormen van dit geneesmiddel:

zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen): vieze smaak in de mond of slaperigheid;

vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen): duizeligheid, keelirritatie, droge mond of vermoeidheid;

soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen): spier- of oogbewegingen die niet onder controle kunnen worden gehouden, coördinatieproblemen, aanhoudende samentrekking van spieren, rusteloosheid of niet kunnen stilzitten.

Bijkomende bijwerkingen die in verband zijn gebracht met langdurig gebruik van orale loxapine en die mogelijk relevant zijn voor het gebruik van ADASUVE, zijn onder andere duizeligheid bij het overeind komen, verhoogde hartslag, verhoogde bloeddruk, wazig zien, droge ogen en minder plassen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u ADASUVE?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat een zak open of gescheurd is of als het product tekenen van fysieke beschadiging vertoont.

Gooi geneesmiddelen niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is loxapine. Iedere inhalator voor enkelvoudige dosering bevat 5 mg loxapine en geeft 4,5 mg loxapine af.

Hoe ziet ADASUVE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADASUVE 4,5 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld, bevat een witte plastic wegwerpinhalator met een enkelvoudige dosis loxapine. Elke inhalator is verpakt in een verzegelde foliezak. ADASUVE 4,5 mg wordt geleverd in een doos met 1 of 5 inhalatoren voor enkelvoudige dosering.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit eneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Slovenija

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

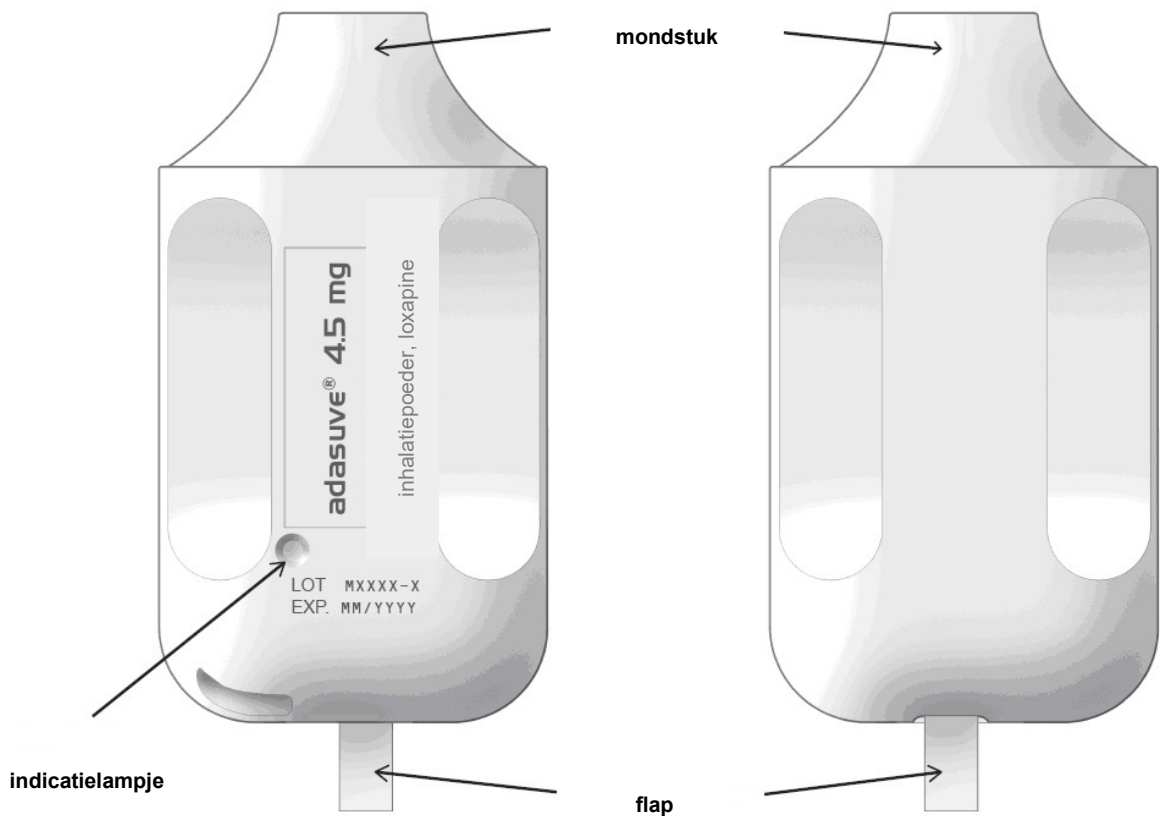
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Lees vóór gebruik alle instructies. Zie de samenvatting van de productkenmerken voor verdere informatie.

Vertrouwd raken met ADASUVE: In de onderstaande afbeeldingen worden de belangrijke kenmerken van ADASUVE weergegeven.

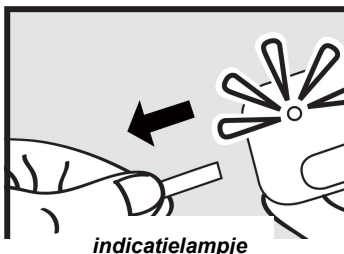


- ADASUVE wordt geleverd in een verzegelde zak.
 - Wanneer ADASUVE uit de zak wordt gehaald, is het indicatielampje uit.
 - Het (groene) indicatielampje gaat branden wanneer de flap wordt verwijderd. De inhalator is dan klaar voor gebruik.
 - Het indicatielampje gaat automatisch uit wanneer het geneesmiddel geïnhaleerd is.
- Lees de volgende vijf stappen voordat u ADASUVE aan een patiënt toedient.



1. Open de zak

Het middel dient pas vlak vóór gebruik uit de zak te worden gehaald. Scheur de foliezak open en haal de inhalator uit de verpakking.

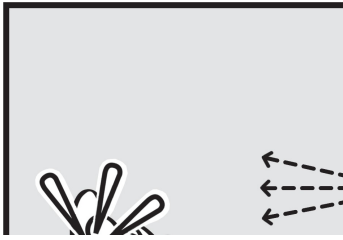


2. Verwijder de flap

Verwijder de plastic flap aan de achterkant van de inhalator. Het groene lampje gaat branden. Dit geeft aan dat de inhalator klaar is voor gebruik.

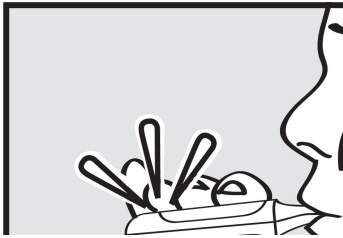
Te gebruiken binnen 15 minuten nadat de flap is verwijderd (of tot het groene lampje uitgaat) om te voorkomen dat de inhalator automatisch wordt *flap* **veerd.**

Instrueer de patiënt om het volgende te doen:



3. Uitademen

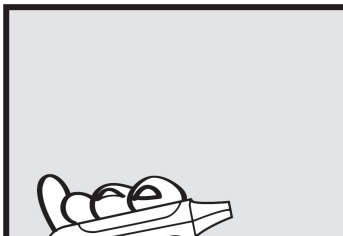
Houd de inhalator weg van de mond en adem uit tot de longen helemaal leeg zijn.



4. Inhaleren

Inhaleer door diep in te ademen via het mondstuk.

BELANGRIJK: Controleer of het groene lampje uitgaat nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.



5. De adem inhouden

Na inhalatie haalt de patiënt het mondstuk uit de mond en houdt hij/zij de adem kort in.

N.B.: Instrueer de patiënt de stappen 3, 4 en 5 te herhalen als het groene lampje blijft branden nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADASUVE 9,1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld loxapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADASUVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u ADASUVE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u ADASUVE?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADASUVE?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADASUVE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in ADASUVE, loxapine, behoort tot een groep van geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd. ADASUVE remt de werking van bepaalde chemische stoffen in de hersenen (neurotransmitters) zoals dopamine en serotonine, wat een kalmerend effect heeft en agressief gedrag onderdrukt.

ADASUVE wordt gebruikt voor de behandeling van acute symptomen van lichte tot matige agitatie die kan optreden bij volwassen patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis. Dit zijn ziekten die worden gekenmerkt door symptomen zoals:

- (schizofrenie) dingen horen, zien of voelen die er niet zijn, achterdocht, onterechte overtuigingen, onsamenhangend(e) spraak en gedrag en vervlakte emoties; mensen met deze aandoening kunnen zich ook depressief, schuldig, angstig of gespannen voelen;
- (bipolaire stoornis) zich fantastisch ('high') voelen, een overmaat aan energie hebben, veel minder slaap dan normaal nodig hebben, snel praten met elkaar snel opvolgende ideeën en soms ernstige prikkelbaarheid.

2. Wanneer mag u ADASUVE niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor loxapine of amoxapine;
- U hebt last van piepende ademhaling of kortademigheid;
- U hebt longklachten, zoals astma of chronisch obstructief longlijden (door uw arts mogelijk aangeduid als 'COPD').

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u dit middel gaat gebruiken, zal uw arts of verpleegkundige met u praten en bepalen of het middel voor u geschikt is.

- ADASUVE kan tot vernauwing van de luchtwegen (bronchospasme) leiden en een piepende ademhaling, hoest, een beklemmend gevoel op de borst of kortademigheid veroorzaken. Meestal kan dit binnen 25 minuten na gebruik gebeuren.

- Maligne antipsychoticasyndroom (NMS) bestaat uit een reeks symptomen die kunnen optreden als u antipsychotica zoals ADASUVE gebruikt. Deze symptomen zijn mogelijk hoge koorts, spierstijfheid en onregelmatige of snelle hartslag of polsslag. NMS kan dodelijk zijn. Gebruik ADASUVE niet opnieuw als NMS optreedt.
- Antipsychotica zoals ADASUVE kunnen ertoe leiden dat u bewegingen maakt die u niet onder controle kunt houden, zoals vreemde gezichten trekken, uw tong uitsteken, uw lippen tuiten of smakken met uw lippen, snel met uw ogen knipperen, of uw benen, armen of vingers snel bewegen. De behandeling met ADASUVE moet mogelijk worden gestopt als dit het geval is.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer ADASUVE wordt gebruikt bij patiënten met intoxicatie of een delirium.

Neem voordat u dit geneesmiddel gebruikt contact op met uw arts of verpleegkundige als het onderstaande op u van toepassing is:

- u hebt of had eerder ademhalingsproblemen zoals astma of andere chronische longziekten zoals bronchitis of emfyseem;
- u hebt of had eerder hartklachten of u hebt een beroerte gehad;
- u hebt of had eerder lage of hoge bloeddruk;
- u hebt of had eerder een epileptische aanval (convulsie);
- u hebt of had eerder glaucoom (verhoging van de oogdruk);
- u hebt of had eerder urineretentie (het achterblijven van urine in de blaas);
- u gebruikte al ADASUVE en u hebt last gekregen van een piepende ademhaling of kortademigheid;
- u hebt ooit last gehad van spier- of oogbewegingen die niet onder controle kunnen worden gehouden, coördinatieproblemen, aanhoudende samentrekking van spieren, rusteloosheid of niet kunnen stilzitten;
- u bent een oudere persoon met dementie (verlies van geheugen en andere geestelijke vermogens).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADASUVE is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADASUVE nog andere geneesmiddelen of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Bijvoorbeeld:

- adrenaline;
- geneesmiddelen voor de behandeling van ademhalingsproblemen;
- geneesmiddelen die een risico op een epileptische aanval meebrengen (bijvoorbeeld clozapine, tricyclica of SSRI's, tramadol of mefloquine);
- geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson;
- lorazepam of andere centraal werkende geneesmiddelen (voor de behandeling van angst, depressie, pijn of om u te helpen slapen) of andere geneesmiddelen die slaperigheid veroorzaken;
- recreatieve (illegale) middelen;
- geneesmiddelen zoals fluvoxamine, propranolol en enoxacine en andere geneesmiddelen die een bepaald leverenzym genaamd CYP450 1A2 remmen;
- geneesmiddelen voor de behandeling van schizofrenie, depressie of pijn, aangezien deze het risico op een epileptische aanval vergroten.

Het gelijktijdig gebruik van ADASUVE en adrenaline kan ervoor zorgen dat uw bloeddruk daalt.

Waarop moet u letten met alcohol?

Omdat ADASUVE van invloed is op het zenuwstelsel, moet alcohol worden vermeden tijdens het gebruik van ADASUVE.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag geen borstvoeding geven

gedurende 48 uur nadat u ADASUVE toegediend hebt gekregen en u moet de melk die u in die 48 uur aanmaakt weggooien.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die tijdens de laatste drie maanden van hun zwangerschap herhaaldelijk antipsychotica hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, agitatie, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn meldingen gedaan van duizeligheid, sedatie en slaperigheid als mogelijke bijwerkingen van ADASUVE. Daarom mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschappen of machines gebruiken nadat u ADASUVE hebt gebruikt zolang u niet weet hoe ADASUVE van invloed op u is.

3. Hoe gebruikt u ADASUVE?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

De aanbevolen aanvangsdosis is 9,1 mg. Uw arts kan na twee uur een tweede dosis voorschrijven nadat hij of zij uw toestand zorgvuldig heeft beoordeeld, en uw dosering kan worden verlaagd naar 4,5 mg als uw arts van oordeel is dat deze dosis geschikter is voor de behandeling van uw toestand.

U gebruikt ADASUVE onder toezicht van een arts of verpleegkundige.

ADASUVE is bestemd voor gebruik door inhalatie. Als de arts of verpleegkundige de toediening van ADASUVE heeft voorbereid, zal hij of zij u vragen het apparaat in uw hand te nemen, uit te ademen, het mondstuk vervolgens in uw mond te steken, het geneesmiddel door het apparaat te inhaleren en uw adem dan kort in te houden.

Hebt u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met u arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt dat u meer ADASUVE toegediend krijgt dan nodig is. Bij patiënten die meer ADASUVE toegediend hebben gekregen dan de bedoeling was, kunnen de volgende symptomen optreden: extreme vermoeidheid of slaperigheid, moeite met ademen, lage bloeddruk, keelirritatie of een vieze smaak in de mond, spier- of oogbewegingen die niet onder controle kunnen worden gehouden.

Hebt u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk en gebruik het geneesmiddel niet meer wanneer de volgende bijwerkingen optreden:

- ademhalingsproblemen zoals een piepende ademhaling, hoest, kortademigheid, een beklemmend gevoel op de borst, aangezien deze symptomen erop kunnen wijzen dat het geneesmiddel uw luchtwegen irriteert (komt niet vaak voor tenzij u astma of COPD hebt);
- een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, aangezien deze symptomen erop kunnen wijzen dat het geneesmiddel een daling van uw bloeddruk veroorzaakt (komt soms voor);
- verergerde agitatie of verwardheid, vooral in combinatie met koorts of spierstijfheid (komt zelden voor). Deze bijwerkingen kunnen in verband worden gebracht met een ernstige aandoening genaamd maligne antipsychoticasyndroom (NMS).

Neem ook contact op met uw arts wanneer sprake is van de volgende bijwerkingen, die ook kunnen optreden bij gebruik van andere vormen van dit geneesmiddel:

zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen): vieze smaak in de mond of slaperigheid;

vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen): duizeligheid, keelirritatie, droge mond of vermoeidheid;

soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 100 personen voorkomen): spier- of oogbewegingen die niet onder controle kunnen worden gehouden, coördinatieproblemen, aanhoudende samentrekking van spieren, rusteloosheid of niet kunnen stilzitten.

Bijkomende bijwerkingen die in verband zijn gebracht met langdurig gebruik van orale loxapine en die mogelijk relevant zijn voor het gebruik van ADASUVE, zijn onder andere duizeligheid bij het overeind komen, verhoogde hartslag, verhoogde bloeddruk, wazig zien, droge ogen en minder plassen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u ADASUVE?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Tot het moment van gebruik bewaren in de oorspronkelijke zak ter bescherming tegen licht en vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat een zak open of gescheurd is of als het product tekenen van fysieke beschadiging vertoont.

Gooi geneesmiddelen niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is loxapine. Iedere inhalator voor enkelvoudige dosering bevat 10 mg loxapine en geeft 9,1 mg loxapine af.

Hoe ziet ADASUVE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADASUVE 9,1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld, bevat een witte plastic wegwerpinhalator met een enkelvoudige dosis loxapine. Elke inhalator is verpakt in een verzegelde foliezak. ADASUVE 9,1 mg wordt geleverd in een doos met 1 of 5 inhalatoren voor enkelvoudige dosering.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit eneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Latvija

AOP Orphan GmbH
Tel +370 672 12222

Slovenija

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

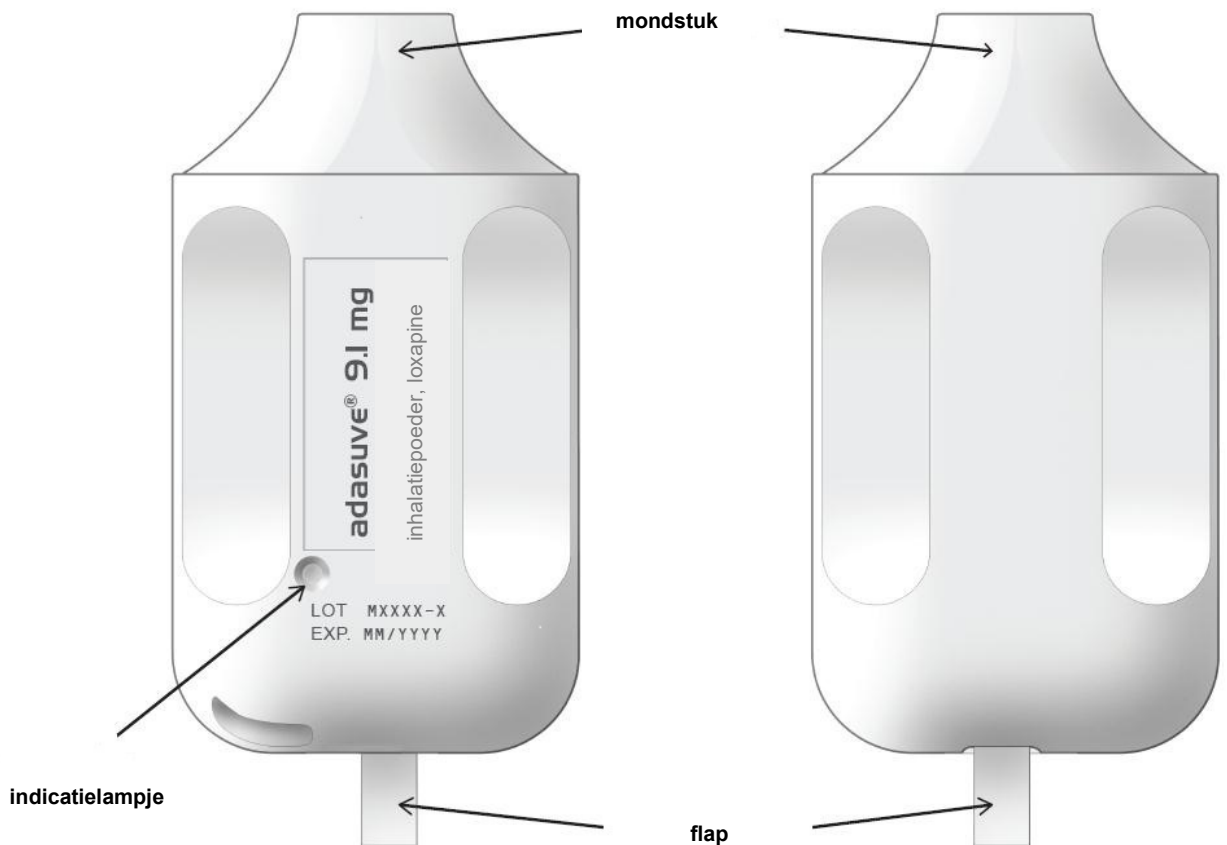
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Lees vóór gebruik alle instructies. Zie de samenvatting van de productkenmerken voor verdere informatie.

Vertrouwd raken met ADASUVE: In de onderstaande afbeeldingen worden de belangrijke kenmerken van ADASUVE weergegeven.



ADASUVE wordt geleverd in een verzegelde zak.

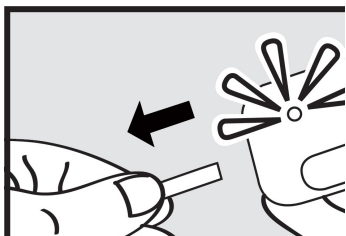
- Wanneer ADASUVE uit de zak wordt gehaald, is het indicatielampje uit.
- Het (groene) indicatielampje gaat branden wanneer de flap wordt verwijderd. De inhalator is dan klaar voor gebruik.
- Het indicatielampje gaat automatisch uit wanneer het geneesmiddel geïnhaleerd is.

Lees de volgende vijf stappen voordat u ADASUVE aan een patiënt toedient.



1. Open de zak

Het middel dient pas vlak vóór gebruik uit de zak te worden gehaald. Scheur de foliezak open en haal de inhalator uit de verpakking.



indicatielampje

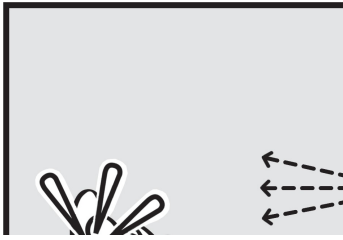
2. Verwijder de flap

Verwijder de plastic flap aan de achterkant van de inhalator. Het groene lampje gaat branden. Dit geeft aan dat de inhalator klaar is voor gebruik.

Te gebruiken binnen 15 minuten nadat de flap is verwijderd (of tot het groene lampje uitgaat) om te voorkomen dat de inhalator automatisch wordt gedeactiveerd.

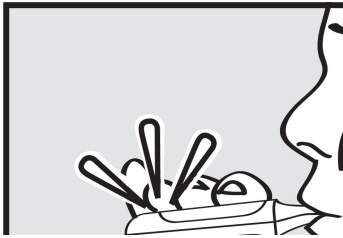
flap

Instrueer de patiënt om het volgende te doen:



3. Uitademen

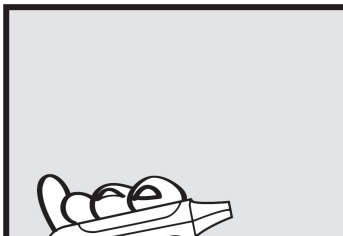
Houd de inhalator weg van de mond en adem uit tot de longen helemaal leeg zijn.



4. Inhaleren

Inhaleer door diep in te ademen via het mondstuk.

BELANGRIJK: Controleer of het groene lampje uitgaat nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.



5. De adem inhouden

Na inhalatie haalt de patiënt het mondstuk uit de mond en houdt hij/zij de adem kort in.

N.B.: Instrueer de patiënt de stappen 3, 4 en 5 te herhalen als het groene lampje blijft branden nadat de patiënt heeft geïnhaleerd.