

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje endosinhalator innehåller 5 mg loxapin och tillför 4,5 mg loxapin.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos (inhalationspulver).

Vit anordning med ett munstycke i ena änden och en dragflik som sticker ut från den andra änden.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADASUVE är indicerat för snabb kontroll av lätt till måttlig agitation hos vuxna patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom. Patienterna bör få sedvanlig behandling så snart de akuta symtomen på agitation är under kontroll.

4.2 Dosering och administreringssätt

ADASUVE ska administreras i sjukvårdsmiljö under direkt uppsikt av hälso- och sjukvårdspersonal. Under den första timmen efter varje dos ska patienterna observeras avseende tecken och symtom på bronkospasm.

Kortverkande bronkdilaterande beta-agonist ska finnas tillgänglig för behandling av eventuella allvarliga respiratoriska biverkningar (bronkospasm).

Dosering

Rekommenderad startdos av ADASUVE är 9,1 mg. Eftersom denna dos inte kan nås med denna produkt (ADASUVE 4,5 mg), ska produkten ADASUVE 9,1 mg användas initialt. Vid behov kan en andra dos ges efter 2 timmar. Mer än två doser ska inte ges.

En lägre dos på 4,5 mg kan ges om patienten tidigare inte har tolererat en dos på 9,1 mg eller om läkaren beslutar att en lägre dos är lämpligare.

Äldre

Säkerhet och effekt av ADASUVE har inte fastställts hos patienter över 65 år. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

ADASUVE har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Inga data finns tillgängliga.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av ADASUVE har inte fastställts för barn (under 18 år). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För inhalation. Produkten är förpackad i en förseglad påse.

När produkten ska användas tas den ut ur påsen. När dragfliken tas bort tänds en grön lampa som visar att produkten är klar att användas. (Observera att produkten måste användas inom 15 minuter efter att fliken dragits ur.) Läkemedlet administreras genom att patienten andas in genom munstycket med ett jämnt, djupt andetag. Efter avslutad inhalation tar patienten bort munstycket från munnen och håller andan en kort stund. Läkemedlet har administrerats när den gröna lampan slocknar. Inhalatorns utsida kan bli varm under användning - detta är helt normalt.

Fullständig instruktion om hur ADASUVE används finns i bipacksedelns informationsavsnitt för hälso- och sjukvårdspersonal.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, eller mot amoxapin.

Patienter med akuta tecken/symtom på andningsbesvär (t.ex. väsande andning) eller med aktiv luftvägssjukdom (t.ex. patienter med astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom [KOL], se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

ADASUVE-inhalatorn måste användas korrekt för att avge hela dosen loxapin. Hälso- och sjukvårdspersonal ska säkerställa att patienten använder inhalatorn korrekt.

ADASUVE kan ha begränsad effekt när patienter står på annan behandling, särskilt andra antipsykotika.

Bronkospasm

Bronkospasm har rapporterats efter administrering av ADASUVE, särskilt hos patienter med astma eller KOL och rapporterades vanligtvis inom 25 minuter efter inhalation (se avsnitt 4.8). ADASUVE är därför kontraindicerad för patienter med astma eller KOL, såväl som för patienter med akuta tecken/symtom på andningsbesvär (t.ex. väsande andning) (se avsnitt 4.3). ADASUVE har inte studerats hos patienter med andra typer av lungsjukdom. Det rekommenderas att patienterna observeras under den första timmen för tecken och symtom på bronkospasm efter administrering av ADASUVE.

Till patienter som utvecklar bronkospasm bör behandling med kortverkande bronkdilaterande beta-agonist, t.ex. salbutamol (se avsnitt 4.2 och 4.8) övervägas.

ADASUVE ska inte ges på nytt till patienter som drabbas av några tecken/symtom på andningsbesvär (se avsnitt 4.3).

Hypoventilation

På grund av loxapins primära effekter på centrala nervsystemet (CNS) ska ADASUVE ges med försiktighet till patienter med nedsatt andningsfunktion, såsom hypovigilanta patienter eller patienter med CNS-depression orsakad av alkohol eller andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater osv. (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

ADASUVE har inte studerats hos äldre patienter, inräknat patienter med demensrelaterad psykos. Kliniska studier med både atypiska och konventionella antipsykotika har visat att risken för död är högre för äldre patienter med demensrelaterad psykos jämfört med placebo. ADASUVE är inte indicerat för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

Extrapyramidala symtom

Extrapyramidala symtom (däribland akut dystoni) är kända klasseffekter för antipsykotika. ADASUVE ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft extrapyramidala symtom.

Tardiv dyskinesi

Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppstår hos en patient som behandlas med loxapin bör avbrott i behandlingen övervägas. Dessa symtom kan tillfälligt förvärras eller tillstöta efter att behandlingen avbrutits.

Malignt neuroleptikasyndrom

Kliniska manifestationer av malignt neuroleptikasyndrom är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändringar i medvetandet och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller ojämnt blodtryck, takykardi, diafores och störningar i hjärtrytmen). Andra tecken kan vara förhöjt kreatininfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken och symtom på malignt neuroleptikasyndrom, eller kommer in med oförklarlig hög feber utan ytterligare kliniska manifestationer av malignt neuroleptikasyndrom, ska ADASUVE sättas ut.

Hypotoni

Lätt hypotoni har rapporterats i placebokontrollerade korttidsstudier (24 timmar) av agiterade patienter som fick ADASUVE. Om vasokonstriktiv behandling krävs är noradrenalin eller fenylefrin att föredra. Adrenalin ska inte användas eftersom beta-adrenoceptor-stimulering kan förvärra hypotoni vid loxapin-inducerad partiell alfa-adrenoceptor-blockad (se avsnitt 4.5).

Kardiovaskulärt

Inga data finns tillgängliga om användning av ADASUVE hos patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom. ADASUVE rekommenderas inte till patientpopulationer med känd kardiovaskulär sjukdom (tidigare hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, nedsatt hjärtfunktion eller överledningsrubbning), cerebrovaskulär sjukdom, eller tillstånd som kan vara predisponerande för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med blodtryckssänkande läkemedel).

QT-intervall

Kliniskt relevant QT-förlängning verkar inte vara förknippat med enstaka eller upprepade doser ADASUVE. Försiktighet ska iakttas när ADASUVE administreras till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller förekomst av QT-förlängning i släkten, och vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QT-intervallet. Potentiell risk för QTc-förlängning beroende på interaktion med läkemedel som förlänger QTc-intervallet är inte känd.

Anfall/kramper

Loxapin ska användas med försiktighet till patienter med känd benägenhet för kramper eftersom det sänker kramptröskeln. Anfall har rapporterats hos patienter som fått oralt loxapin vid antipsykotiska dosnivåer, och kan uppstå hos epileptiska patienter också vid rutinmässig underhållsbehandling med antiepileptika (se avsnitt 4.5).

Antikolinerg aktivitet

På grund av den antikolinerga effekten ska ADASUVE ges med försiktighet till patienter med glaukom eller tendens till urinretention, särskilt vid samtidig administrering av antiparkinson läkemedel av antikolinerg typ.

Intoxikation eller fysisk sjukdom (delirium)

Säkerhet och effekt av ADASUVE är inte utvärderad hos patienter med agitation till följd av intoxication eller fysisk sjukdom (delirium). ADASUVE ska användas med försiktighet till patienter som är intoxikerade eller deliriösa (se avsnitt 4.5).

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller loxapin. Patienter ska vara medvetna om tecken och symtom på DRESS och övervakas noga för hudreaktioner. Om patienten har utvecklat DRESS vid behandling med loxapin ska behandling med läkemedel som innehåller loxapin inte påbörjas igen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av benzodiazepiner eller andra hypnotika/sedativa eller andningsdämpande läkemedel kan orsaka kraftig sedering och andningsdepression eller andningssvikt. Om behandling med benzodiazepiner bedöms nödvändig som tillägg till loxapin ska patienten observeras avseende översedering och ortostatisk hypotoni.

En studie med kombinationen inhalerat loxapin och 1 mg intramuskulärt lorazepam visade ingen signifikant effekt på andningsfrekvens, pulsoximetri, blodtryck eller hjärtfrekvens jämfört med användning av respektive läkemedel separat. Högre doser av lorazepam har inte studerats. Kombinationen tycks ge additiv sederande effekt.

Risk för att ADASUVE påverkar andra läkemedel

Loxapin förväntas inte orsaka kliniskt viktiga farmakokinetiska interaktioner vare sig med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 (CYP450) isoenzymer eller som glukuronideras av humana UDP (uridin-5'-difosfo) -glukuronyltransferaser (UGTs).

Försiktighet rekommenderas om loxapin kombineras med andra läkemedel som anses sänka kramptröskeln, t.ex. fenotiaziner eller butyrofenoner, klozapin, tricykliska eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), tramadol, meflokin (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier indikerade att loxapin inte var ett substrat för P-glykoprotein (P-gp), men att det hämmar P-gp. Vid terapeutiska koncentrationer av loxapin förväntas dock inte kliniskt signifikant hämning av P-gp-medierad transport av andra läkemedel.

På grund av loxapins primära CNS-effekter ska ADASUVE användas med försiktighet i kombination med alkohol eller andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, osv. Användning av loxapin hos patienter med alkohol- eller läkemedelsintoxikation (med förskrivna eller illegala läkemedel) har inte utvärderats. Loxapin kan orsaka allvarlig andningsdepression om det kombineras med andra CNS-dämpande medel (se avsnitt 4.4).

Risk för att andra läkemedel påverkar ADASUVE

Loxapin är ett substrat för flavin-innehållande monooxygenaser och för flera CYP450-isozymer (se avsnitt 5.2). Därför är risken för metabola interaktioner orsakade av effekt på en enskild isoform begränsad. Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som hämmar eller inducerar dessa enzymer, särskilt om det samtidigt administrerade läkemedlet hämmar eller inducerar flera av de enzymer som är involverade i metabolismen av loxapin. Dessa läkemedel kan ändra effekt och säkerhet av ADASUVE oförutsägbart. Samtidig användning av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin, enoxacin, propranolol och refecoxib) ska undvikas, om möjligt.

Adrenalin

Samtidig administrering av loxapin och adrenalin kan leda till förvärrad hypotoni (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nyfödda barn som har exponerats för antipsykotika upprepade gånger under graviditetens tredje trimester riskerar att få biverkningar som extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Rapporter har förekommit om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller sugproblem. Därför ska övervakning av nyfödda övervägas. ADASUVE kan användas under graviditet endast om potentiell nytta överväger potentiell risk för fostret.

Amning

Det är inte känt hur stor del av loxapin eller dess metaboliter som utsöndras i bröstmjölk. Överföring av loxapin och dess metaboliter till mjölken hos lakterande hundar har dock påvisats. Patienter ska rekommenderas att inte amma under 48 timmar efter att de fått loxapin, samt kassera den mjölk som producerats under denna tid.

Fertilitet

Det finns inga loxapin-specifika humandata om fertilitet. Det är känt att långvarig behandling med antipsykotiska läkemedel hos människa kan leda till nedsatt libido och amenorré. Reproduktionseffekter har observerats hos honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ADASUVE har stor effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för sedering/somnolens, trötthet eller yrsel bör patienter inte använda farliga maskiner, inklusive motorfordon, tills de försäkrat sig om att loxapin inte har påverkat dem negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömningen av biverkningar bygger på data från placebokontrollerade korttidsstudier (24 timmar), två fas 3 och en fas 2A, på 524 vuxna patienter med agitation vid schizofreni eller bipolär sjukdom.

Bronkospasm rapporterades sällan i studier. I specifika kliniska säkerhetsprövningar i fas 1 var emellertid bronkospasm vanligt förekommande hos patienter med astma eller KOL och krävde ofta behandling med kortverkande bronkdilaterande beta-agonist. ADASUVE är därför kontraindicerad för patienter med astma eller KOL eller annan aktiv luftvägssjukdom (se avsnitt 4.3).

De vanligast rapporterade biverkningarna vid behandling med ADASUVE var dysgeusi, sedering/somnolens och yrsel (yrsel var vanligare efter behandling med placebo än med loxapin).

Tabellista över biverkningar

Nedanstående biverkningar har kategoriserats enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga: sedering/somnolens Vanliga: yrsel Mindre vanliga: dystoni, dyskinesi, okulogyration, tremor, akatysi/rastlöshet
Blodkärll Mindre vanliga: hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanliga: halsirritation Mindre vanliga: bronkospasm (inklusive andfäddhet)
Magtarmkanalen Mycket vanliga: dysgeusi Vanliga: muntorrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga: trötthet

Beskrivning av valda biverkningar

Bronkospasm

I placebokontrollerade korttidsstudier (24 timmar) på patienter med agitation vid schizofreni eller bipolär sjukdom utan aktiv luftvägssjukdom, var bronkospasm och möjliga symtom på bronkospasm (inkluderande rapporter om väsande andning, andfäddhet eller hosta) ovanliga hos patienter som behandlades med ADASUVE. I placebokontrollerade kliniska prövningar på patienter med lätt till måttlig persisterande astma eller måttlig till allvarig KOL var dock rapporter om biverkningar med bronkospasm

mycket vanliga. De flesta av dessa händelser inträffade inom 25 minuter efter inhalation, var av lätt till måttlig svårighetsgrad, och kunde lindras med en inhalerad bronkdilaterare.

Biverkningar som setts vid kronisk användning av oralt loxapin

Vid kronisk oral administrering av loxapin har följande biverkningar rapporterats; sedering och dåsigheit, extrapyramidala symtom (t.ex. tremor, akatisi, rigiditet och dystoni), kardiovaskulära effekter (t.ex. takykardi, hypotoni, hypertoni, ortostatisk hypotoni, omtöckning och synkope), samt antikolinerga effekter (t.ex. torra ögon, dimsyn och urinretention).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering av ADASUVE har rapporterats i kliniska studier.

Symtom

Tecken och symtom på överdosering beror på mängd intaget läkemedel samt den enskilda patientens tolerans. De kliniska fynden kan variera från lätt dämpning av CNS och det kardiovaskulära systemet till grav hypotoni, andningsdepression och medvetlöshet (se avsnitt 4.4), vilket kan förväntas utifrån loxapins farmakologiska effekt. Risken för extrapyramidala symtom och/eller konvulsiva anfall ska beaktas. Njursvikt efter oral överdosering av loxapin har också rapporterats.

Behandling

Behandling av överdosering är främst symtomatisk och stödjande. Grav hypotoni kan förväntas svara på administrering av noradrenalin eller fenylefrin. Adrenalin ska inte användas då detta kan sänka blodtrycket ännu mer hos en patient med partiell adrenerg blockering (se avsnitt 4.4 och 4.5). Allvarliga extrapyramidala reaktioner ska behandlas med antikolinerga antiparkinson läkemedel eller difenhydraminhydroklorid, och behandling med antiepileptikum ska inledas i enlighet med indikation. Bland övriga åtgärder finns syrgas och intravenösa vätskor.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, antipsykotika. ATC-kod: N05AH01

Loxapins effekt antas vara medierad genom antagonism med hög affinitet till dopamin D2-receptorer och serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Loxapin binder till noradrenerga, histaminerga och kolinerga receptorer, och interaktionen med dessa system kan påverka spektrumet av dess farmakologiska effekter.

Hos flera djurslag har förändrad aktivitetsnivå hos subkortikala inhibitoriska områden setts, med lugnande effekt och suppression av aggressivt beteende som följd.

Klinisk effekt

I de två fas 3-studierna inkluderades patienter med akut agitation av minst måttlig grad (14 eller högre på PEC-skalan; Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS] Excited Component) (dålig impulskontroll, anspänning, fientlighet, samarbetsvilja och excitation). För att inkluderas i studie 004-301 krävdes diagnosticerad schizofreni. För inklusion i studie 004-302 krävdes diagnosticerad bipolär sjukdom (pågående manisk eller blandad episod). Patienterna hade signifikant och långvarig psykiatrisk sjukdom (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)), baserat på år efter diagnos och tidigare sjukhusintagningar. Patienterna randomiserades till placebo, ADASUVE 4,5 mg och ADASUVE 9,1 mg.

Genomsnittlig ålder på de randomiserade patienterna var 43,1 år i studie 004-301 och 40,8 år i studie 004-302: unga vuxna (18–25 år) var lågt (7,3 procent) representerade i båda studierna. Kvinnor var lågt representerade i schizofrenistudien (26,5 procent), och omkring hälften av patienterna var män (49,7 procent) i studie 004-302. Omkring 35 procent av patienterna med schizofreni tog samtidigt antipsykotika vid tiden för inhalation, medan cirka 13 procent av patienterna med bipolär sjukdom tog dessa läkemedel. De flesta patienter i de båda fas 3-studierna var rökare; omkring 82 procent av patienterna med schizofreni och 74 procent av patienterna med bipolär sjukdom rökte.

Efter den första dosen administrerades en andra dos minst 2 timmar senare om agitationen inte hade gått tillbaka i tillräcklig grad. En tredje dos administrerades vid behov minst 4 timmar efter dos 2. Tilläggsbehandling (intramuskulärt lorazepam) gavs vid medicinskt behov. Primärt effektmått var absolut förändring av PEC-poäng från baseline till 2 timmar efter dos 1 för båda doserna av ADASUVE jämfört med placebo. Andra effektmått var responders på PEC och Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) 2 timmar efter dos 1, och totalt antal patienter per grupp som fick 1, 2 eller 3 doser av studieläkemedlet med och utan tilläggsbehandling. Responders betraktades som patienter med ≥ 40 procent minskning från baseline av totala PEC-poäng eller patienter med CGI-I-poäng på 1 (väldigt mycket bättre) eller 2 (mycket bättre).

Minskad agitation var tydlig 10 minuter efter dos 1, den första bedömningstidpunkten, och vid alla efterföljande bedömningar under den 24 timmar långa utvärderingsperioden, både för dosen på 4,5 mg och på 9,1 mg hos såväl patienter med schizofreni som med bipolär sjukdom.

Undersökning av undergrupper (ålder, ras och kön) i populationen visade ingen responsskillnad mellan dessa undergrupper.

Huvudresultaten kan ses i nedanstående tabell.

Huvudresultat av de pivotala effektstudierna: jämförelser mellan ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg och placebo

	Studie Patienter	004-301 Schizofreni			004-302 Bipolär sjukdom		
	Behandling N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
PEC förändring	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Förändring 2 h efter dos	-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 min. efter dos	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 h efter dos	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
CGI-I responders	% CGI-I- responders	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
Antal nödvändiga doser	En	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Två	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Tre	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Tilläggsbehandli ng	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

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

PEC-responders = ≥ 40 procent förändring från PEC-baseline

CGI-I-responders = Poäng 1 (väldigt mycket bättre) eller 2 (mycket bättre)

PBO = placebo SD=Standardavvikelse

I en stödjande endosstudie i fas 2 med totalt 129 patienter som hade schizofreni och schizoaaffektiv störning var den minskade PEC-poängen efter 2 timmar -5,0 för placebo, -6,7 för ADASUVE 4,5 mg, och -8,6 (p<0,001) för ADASUVE 9,1 mg. Tilläggsbehandling gavs till 32,6 procent, 11,1 procent, respektive 14,6 procent av patienterna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beslutat om undantag från kravet att skicka in studieresultat för ADASUVE i den pediatrika populationen från födseln till högst 12 års ålder för behandling av schizofreni, och från födseln till högst 10 års ålder för behandling av bipolär sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ADASUVE i den pediatrika populationen från 12 till högst 18 års ålder för behandling av schizofreni och från 10 till högst 18 års ålder för behandling av bipolär sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Administrering av ADASUVE resulterade i snabb absorption av loxapin med en mediantid för maximal plasmakoncentration (T_{max}) på 2 minuter. Exponeringen för loxapin de första 2 timmarna efter administrering (AUC_{0-2h} , ett mått på tidig exponering som är relevant för när behandlingseffekten sätter in) var 25,6 ng*h/mL för dosen 4,5 mg och 66,7 ng*h/mL för dosen 9,1 mg hos friska försökspersoner.

Loxapins farmakokinetiska parametrar bestämdes hos patienter på kronisk, stabil behandling med antipsykotika efter upprepade administrering av ADASUVE var 4:e timme, totalt 3 doser (antingen 4,5 mg eller 9,1 mg). Genomsnittlig maximal plasmakoncentration var likartad efter första och tredje dosen av ADASUVE, vilket visar på minimal ackumulering under doseringsintervallet på 4 timmar.

Distribution

Loxapin avlägsnas snabbt från plasma och fördelas i vävnaderna. Djurförsök med oral administrering tyder på initial distribution företrädesvis till lungor, hjärna, mjälte, hjärta och njurar. Loxapin är till 96,6 procent plasmaproteinbundet.

Metabolism

Loxapin genomgår omfattande metabolism i levern, med bildning av multipla metaboliter. De främsta metabolismvägarna är hydroxylering till 8-OH-loxapin och 7-OH-loxapin, N-oxidation till loxapin N-oxid, och demetylering till amoxapin. För ADASUVE var ordningsföljden för metaboliter som observerats i människa (baserat på systemisk exponering) 8-OH-loxapin >> loxapin N-oxid > 7-OH-loxapin > amoxapin, där plasmanivåerna av 8-OH-loxapin var i nivå med modersubstansen. 8-OH-loxapin är inte farmakologiskt aktiv vid D2-receptorn medan 7-OH-loxapin har hög affinitet till D2-receptorer.

Loxapin är ett substrat för flera CYP450-isozymer, där *in vitro*-studier visade att 7-OH-loxapin främst bildas av CYP 3A4 och 2D6, att 8-OH-loxapin främst bildas av CYP1A2, att amoxapin främst bildas av CYP3A4, 2C19, och 2C8, och att loxapin N-oxid bildas av flavin-innehållande monooxygenaser.

Risken för att loxapin och dess metaboliter (amoxapin, 7-OH-loxapin, 8-OH-loxapin och loxapin-N-oxid) ska hämma CYP450-medierad läkemedelsmetabolism har undersökts *in vitro* för CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4. Ingen signifikant hämning observerades. *In vitro* studier tyder på att loxapin och 8-OH-loxapin inte inducerar CYP 1A2, 2B6 eller 3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Vidare indikerar *in vitro* studier att loxapin och 8-OH-loxapin inte hämmar UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 eller 2B15.

Eliminering

Utsöndring av loxapin sker främst inom de första 24 timmarna. Metaboliter utsöndras i urinen i form av konjugat och i feces okonjugerade. Terminal halveringstid ($T_{1/2}$) för eliminering varierade mellan 6 och 8 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Genomsnittlig plasmakoncentration av loxapin efter administrering av ADASUVE var linjär över det kliniska dosintervall. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} , och C_{max} steg på ett dosberoende sätt.

Farmakokinetik i särskilda patientpopulationer

Rökare

En farmakokinetisk populationsanalys som jämförde exponering hos rökare jämfört med ickeriökare visade att rökning, som inducerar CYP1A2, hade minimal effekt på exponeringen för ADASUVE. Ingen dosjustering rekommenderas utifrån rökstatus.

Hos kvinnliga rökare är exponeringen (AUC_{inf}) för ADASUVE och dess aktiva metabolit 7-OH-loxapin lägre än hos kvinnliga ickeriökare (84 procent mot 109 procent 7-OH-loxapin/loxapinkvot), vilket troligen är en följd av ökat loxapin-clearance hos rökare.

Demografi

Det fanns inga viktiga skillnader i exponering eller disposition av loxapin efter administrering av ADASUVE på grund av ålder, kön, ras, vikt eller body mass index (BMI).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepade doser och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, utöver förändring av reproduktiva vävnader förknippade med den ökade farmakologin för loxapin. Liknande förändringar, t.ex. gynekomasti, är kända hos människa, men bara efter långvarig administrering av läkemedel som orsakar hyperprolaktinemi.

Honrättor parade sig inte på grund av kvarstående diöstrus efter oral behandling med loxapin. Embryonala/fetala utvecklings- och perinatalstudier har visat tecken på fördröjd utveckling (lägre vikt, försenad benbildning, hydronefros, hydroureter, och/eller utvidgat njurbäcken med färre eller avsaknad av papiller) samt ökade antal perinatale och neonatala dödsfall hos avkommor till rättor som behandlats från dräktighetens mitt med orala doser under högsta rekommenderad humandosis för ADASUVE på en mg/m² basis (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den vita inhalatorn (kåpan) är gjuten i polykarbonat av medicinsk kvalitet.

Varje inhalator levereras i en förseglad, flerskiktad påse av aluminiumfolie. ADASUVE 4,5 mg levereras i en kartong med 1 eller 5 enheter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 februari 2013

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje endosinhalator innehåller 10 mg loxapin och tillför 9,1 mg loxapin.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, avdelad dos (inhalationspulver).

Vit anordning med ett munstycke i ena änden och en dragflik som sticker ut från den andra änden.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADASUVE är indicerat för snabb kontroll av lätt till måttlig agitation hos vuxna patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom. Patienterna bör få sedvanlig behandling så snart de akuta symtomen på agitation är under kontroll.

4.2 Dosering och administreringssätt

ADASUVE ska administreras i sjukvårdsmiljö under direkt uppsikt av hälso- och sjukvårdspersonal. Under den första timmen efter varje dos ska patienterna observeras avseende tecken och symtom på bronkospasm.

Kortverkande bronkdilaterande beta-agonist ska finnas tillgänglig för behandling av eventuella allvarliga respiratoriska biverkningar (bronkospasm).

Dosering

Rekommenderad startdos av ADASUVE är 9,1 mg. Vid behov kan en andra dos ges efter 2 timmar. Mer än två doser ska inte ges.

En lägre dos på 4,5 mg kan ges om patienten tidigare inte har tolererat en dos på 9,1 mg eller om läkaren beslutar att en lägre dos är lämpligare.

Äldre

Säkerhet och effekt av ADASUVE har inte fastställts hos patienter över 65 år. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

ADASUVE har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Inga data finns tillgängliga.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av ADASUVE har inte fastställts för barn (under 18 år). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För inhalation. Produkten är förpackad i en förseglad påse.

När produkten ska användas tas den ut ur påsen. När dragfliken tas bort tänds en grön lampa som visar att produkten är klar att användas. (Observera att produkten måste användas inom 15 minuter efter att fliken dragits ur.) Läkemedlet administreras genom att patienten andas in genom munstycket med ett jämnt, djupt andetag. Efter avslutad inhalation tar patienten bort munstycket från munnen och håller andan en kort stund. Läkemedlet har administrerats när den gröna lampan slocknar. Inhalatorns utsida kan bli varm under användning - detta är helt normalt.

Fullständig instruktion om hur ADASUVE används finns i bipacksedelns informationsavsnitt för hälso- och sjukvårdspersonal.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, eller mot amoxapin.

Patienter med akuta tecken/symtom på andningsbesvär (t.ex. väsande andning) eller med aktiv luftvägssjukdom (t.ex. patienter med astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom [KOL], se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

ADASUVE-inhalatorn måste användas korrekt för att avge hela dosen loxapin. Hälso- och sjukvårdspersonal ska säkerställa att patienten använder inhalatorn korrekt.

ADASUVE kan ha begränsad effekt när patienter står på annan behandling, särskilt andra antipsykotika.

Bronkospasm

Bronkospasm har rapporterats efter administrering av ADASUVE, särskilt hos patienter med astma eller KOL och rapporterades vanligtvis inom 25 minuter efter inhalation (se avsnitt 4.8). ADASUVE är därför kontraindicerad för patienter med astma eller KOL, såväl som för patienter med akuta tecken/symtom på andningsbesvär (t.ex. väsande andning) (se avsnitt 4.3). ADASUVE har inte studerats hos patienter med andra typer av lungsjukdom. Det rekommenderas att patienterna observeras under den första timmen för tecken och symtom på bronkospasm efter administrering av ADASUVE.

Till patienter som utvecklar bronkospasm bör behandling med kortverkande bronkdilaterande beta-agonist, t.ex. salbutamol (se avsnitt 4.2 och 4.8) övervägas.

ADASUVE ska inte ges på nytt till patienter som drabbas av några tecken/symtom på andningsbesvär (se avsnitt 4.3).

Hypoventilation

På grund av loxapins primära effekter på centrala nervsystemet (CNS) ska ADASUVE ges med försiktighet till patienter med nedsatt andningsfunktion, såsom hypovigilanta patienter eller patienter med

CNS-depression orsakad av alkohol eller andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, osv. (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

ADASUVE har inte studerats hos äldre patienter, inräknat patienter med demensrelaterad psykos. Kliniska studier med både atypiska och konventionella antipsykotika har visat att risken för död är högre för äldre patienter med demensrelaterad psykos jämfört med placebo. ADASUVE är inte indicerat för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

Extrapyramidala symtom

Extrapyramidala symtom (däribland akut dystoni) är kända klasseffekter för antipsykotika. ADASUVE ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft extrapyramidala symtom.

Tardiv dyskinesi

Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppstår hos en patient som behandlas med loxapin bör avbrott i behandlingen övervägas. Dessa symtom kan tillfälligt förvärras eller tillstå efter att behandlingen avbrutits.

Malignt neuroleptikasyndrom

Kliniska manifestationer av malignt neuroleptikasyndrom är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändringar i medvetandet och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller ojämnt blodtryck, takykardi, diafores och störningar i hjärtrytmen). Andra tecken kan vara förhöjt kreatininfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken och symtom på malignt neuroleptikasyndrom, eller kommer in med oförklarlig hög feber utan ytterligare kliniska manifestationer av malignt neuroleptikasyndrom, ska ADASUVE sättas ut.

Hypotoni

Lätt hypotoni har rapporterats i placebokontrollerade korttidsstudier (24 timmar) av agiterade patienter som fick ADASUVE. Om vasokonstriktiv behandling krävs är noradrenalin eller fenylefrin att föredra. Adrenalin ska inte användas eftersom beta-adrenoceptor-stimulering kan förvärra hypotoni vid loxapin-inducerad partiell alfa-adrenoceptor-blockad (se avsnitt 4.5).

Kardiovaskulärt

Inga data finns tillgängliga om användning av ADASUVE hos patienter med underliggande kardiovaskulär sjukdom. ADASUVE rekommenderas inte till patientpopulationer med känd kardiovaskulär sjukdom (tidigare hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, nedsatt hjärtfunktion eller överledningsrubbning), cerebrovaskulär sjukdom, eller tillstånd som kan vara predisponerande för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med blodtryckssänkande läkemedel).

QT-intervall

Kliniskt relevant QT-förlängning verkar inte vara förknippat med enstaka eller upprepade doser ADASUVE. Försiktighet ska iaktas när ADASUVE administreras till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller förekomst av QT-förlängning i släkten, och vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QT-intervallet. Potentiell risk för QTc-förlängning beroende på interaktion med läkemedel som förlänger QTc-intervallet är inte känd.

Anfall/kramper

Loxapin ska användas med försiktighet till patienter med känd benägenhet för kramper eftersom det sänker kramptröskeln. Anfall har rapporterats hos patienter som fått oralt loxapin vid antipsykotiska dosnivåer, och kan uppstå hos epileptiska patienter också vid rutinmässig underhållsbehandling med antiepileptika (se avsnitt 4.5).

Antikolinerg aktivitet

På grund av den antikolinerga effekten ska ADASUVE ges med försiktighet till patienter med glaukom eller tendens till urinretention, särskilt vid samtidig administrering av antiparkinson läkemedel av antikolinerg typ.

Intoxikation eller fysisk sjukdom (delirium)

Säkerhet och effekt av ADASUVE är inte utvärderad hos patienter med agitation till följd av intoxication eller fysisk sjukdom (delirium). ADASUVE ska användas med försiktighet till patienter som är intoxikerade eller deliriösa (se avsnitt 4.5).

Svåra kutana biverkningar (SCAR)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller loxapin. Patienter ska vara medvetna om tecken och symtom på DRESS och övervakas noga för hudreaktioner. Om patienten har utvecklat DRESS vid behandling med loxapin ska behandling med läkemedel som innehåller loxapin inte påbörjas igen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av benzodiazepiner eller andra hypnotika/sedativa eller andningsdämpande läkemedel kan orsaka kraftig sedering och andningsdepression eller andningssvikt. Om behandling med benzodiazepiner bedöms nödvändig som tillägg till loxapin ska patienten observeras avseende översedering och ortostatisk hypotoni.

En studie med kombinationen inhalerat loxapin och 1 mg intramuskulärt lorazepam visade ingen signifikant effekt på andningsfrekvens, pulsoximetri, blodtryck eller hjärtfrekvens jämfört med användning av respektive läkemedel separat. Högre doser av lorazepam har inte studerats. Kombinationen tycks ge additiv sederande effekt.

Risk för att ADASUVE påverkar andra läkemedel

Loxapin förväntas inte orsaka kliniskt viktiga farmakokinetiska interaktioner vare sig med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 (CYP450) isoenzymer eller som glukuronideras av humana UDP (uridin-5'-difosfo) -glukuronyltransferaser (UGTs).

Försiktighet rekommenderas om loxapin kombineras med andra läkemedel som anses sänka kramptröskeln, t.ex. fenotiaziner eller butyrofenoner, klozapin, tricykliska eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), tramadol, meflokin (se avsnitt 4.4).

In vitro-studier indikerade att loxapin inte var ett substrat för P-glykoprotein (P-gp), men att det hämmar P-gp. Vid terapeutiska koncentrationer av loxapin förväntas dock inte kliniskt signifikant hämning av P-gp-medierad transport av andra läkemedel.

På grund av loxapins primära CNS-effekter ska ADASUVE användas med försiktighet i kombination med alkohol eller andra centralt verkande läkemedel, t.ex. anxiolytika, de flesta antipsykotika, sömnmedel, opiater, osv. Användning av loxapin hos patienter med alkohol- eller läkemedelsintoxikation (med förskrivna eller illegala läkemedel) har inte utvärderats. Loxapin kan orsaka allvarlig andningsdepression om det kombineras med andra CNS-dämpande medel (se avsnitt 4.4).

Risk för att andra läkemedel påverkar ADASUVE

Loxapin är ett substrat för flavin-innehållande monooxygenaser och för flera CYP450-isozymer (se avsnitt 5.2). Därför är risken för metabola interaktioner orsakade av effekt på en enskild isoform begränsad. Försiktighet ska iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som hämmar eller inducerar dessa enzymer, särskilt om det samtidigt administrerade läkemedlet hämmar eller inducerar flera av de enzymer som är inblandade i metabolismen av loxapin. Dessa läkemedel kan ändra effekt och säkerhet av ADASUVE oförutsägbart. Samtidig användning av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin, enoxacin, propranolol och refecoxib) ska undvikas, om möjligt.

Adrenalin

Samtidig administrering av loxapin och adrenalin kan leda till förvärrad hypotoni (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nyfödda barn som har exponerats för antipsykotika upprepade gånger under graviditetens tredje trimester riskerar att få biverkningar som extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Rapporter har förekommit om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller sugproblem. Därför ska övervakning av nyfödda övervägas. ADASUVE kan användas under graviditet endast om potentiell nytta överväger potentiell risk för fostret.

Amning

Det är inte känt hur stor del av loxapin eller dess metaboliter som utsöndras i bröstmjölk. Överföring av loxapin och dess metaboliter till mjölken hos lakterande hundar har dock påvisats. Patienter ska rekommenderas att inte amma under 48 timmar efter att de fått loxapin, samt kassera den mjölk som producerats under denna tid.

Fertilitet

Det finns inga loxapin-specifika humandata om fertilitet. Det är känt att långvarig behandling med antipsykotiska läkemedel hos människa kan leda till nedsatt libido och amenorré. Reproduktionseffekter har observerats hos honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ADASUVE har stor effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för sederig/somnolens, trötthet eller yrsel får patienter inte använda farliga maskiner, inklusive motorfordon, tills de försäkrat sig om att loxapin inte har påverkat dem negativt (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bedömningen av biverkningar bygger på data från placebokontrollerade korttidsstudier (24 timmar), två fas 3 och en fas 2A, på 524 vuxna patienter med agitation vid schizofreni eller bipolär sjukdom.

Bronkospasm rapporterades sällan i studier. I specifika kliniska säkerhetsprövningar i fas 1 var emellertid bronkospasm vanligt förekommande hos patienter med astma eller KOL och krävde ofta behandling med kortverkande bronkdilaterande beta-agonist. ADASUVE är därför kontraindicerad för patienter med astma eller KOL eller annan aktiv luftvägssjukdom (se avsnitt 4.3).

De vanligast rapporterade biverkningarna vid behandling med ADASUVE var dysgeusi, sedering/somnolens och yrsel (yrsel var vanligare efter behandling med placebo än med loxapin).

Tabellista över biverkningar

Nedanstående biverkningar har kategoriserats enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga: sedering/somnolens Vanliga: yrsel Mindre vanliga: dystoni, dyskinesi, okulogyration, tremor, akatysi/rastlöshet
Blodkärl Mindre vanliga: hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Vanliga: halsirritation Mindre vanliga: bronkospasm (inklusive andfåddhet)
Magtarmkanalen Mycket vanliga: dysgeusi Vanliga: muntorrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga: trötthet

Beskrivning av valda biverkningar

Bronkospasm

I placebokontrollerade korttidsstudier (24 timmar) på patienter med agitation vid schizofreni eller bipolär sjukdom utan aktiv luftvägssjukdom, var bronkospasm och möjliga symtom på bronkospasm (inkluderande rapporter om väsande andning, andfåddhet eller hosta) ovanliga hos patienter som behandlades med ADASUVE. I placebokontrollerade kliniska prövningar på patienter med lätt till måttlig persisterande astma eller måttlig till allvarlig KOL var dock rapporter om biverkningar med bronkospasm mycket vanliga. De flesta av dessa händelser inträffade inom 25 minuter efter inhalation, var av lätt till måttlig svårighetsgrad, och kunde lindras med en inhalerad bronkdilaterare.

Biverkningar som setts vid kronisk användning av oralt loxapin

Vid kronisk oral administrering av loxapin har följande biverkningar rapporterats; sedering och dåsigheit, extrapyramidala symtom (t.ex. tremor, akatysi, rigiditet och dystoni), kardiovaskulära effekter (t.ex.

takykardi, hypotoni, hypertoni, ortostatisk hypotoni, omtöckning och synkope), samt antikolinerga effekter (t.ex. torra ögon, dimsyn och urinretention).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering av ADASUVE har rapporterats i kliniska studier.

Symtom

Tecken och symtom på överdosering beror på mängd intaget läkemedel samt den enskilda patientens tolerans. De kliniska fynden kan variera från lätt dämpning av CNS och det kardiovaskulära systemet till grav hypotoni, andningsdepression och medvetlöshet (se avsnitt 4.4), vilket kan förväntas utifrån loxapins farmakologiska effekt. Risken för extrapyramidala symtom och/eller konvulsiva anfall ska beaktas. Njursvikt efter oral överdosering av loxapin har också rapporterats.

Behandling

Behandling av överdosering är främst symtomatisk och stödjande. Grav hypotoni kan förväntas svara på administrering av noradrenalin eller fenylefrin. Adrenalin ska inte användas då detta kan sänka blodtrycket ännu mer hos en patient med partiell adrenerg blockering (se avsnitt 4.4 och 4.5). Allvarliga extrapyramidala reaktioner ska behandlas med antikolinerga antiparkinson läkemedel eller difenhydraminhydroklorid, och behandling med antiepileptikum ska inledas i enlighet med indikation. Bland övriga åtgärder finns syrgas och intravenösa vätskor.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, antipsykotika. ATC-kod: N05AH01

Loxapins effekt antas vara medierad genom antagonism med hög affinitet till dopamin D2-receptorer och serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Loxapin binder till noradrenerga, histaminerga och kolinerga receptorer, och interaktionen med dessa system kan påverka spektrumet av dess farmakologiska effekter.

Hos flera djurslag har förändrad aktivitetsnivå hos subkortikala inhibitoriska områden setts, med lugnande effekter och suppression av aggressivt beteende som följd.

Klinisk effekt

I de två fas 3-studierna inkluderades patienter med akut agitation av minst måttlig grad (14 eller högre på PEC-skalan; Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS], Excited Component) (dålig impulskontroll, anspänning, fientlighet, samarbetsvilja och excitation). För att inkluderas i studie 004-301 krävdes diagnosticerad schizofreni. För inklusion i studie 004-302 krävdes diagnosticerad bipolär sjukdom (pågående manisk eller blandad episod). Patienterna hade signifikant och långvarig psykiatrisk

sjukdom (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)), baserat på år efter diagnos och tidigare sjukhusintagningar. Patienterna randomiserades till placebo, ADASUVE 4,5 mg och ADASUVE 9,1 mg.

Genomsnittlig ålder på de randomiserade patienterna var 43,1 år i studie 004-301 och 40,8 år i studie 004-302: unga vuxna (18–25 år) var lågt (7,3 procent) representerade i båda studierna. Kvinnor var lågt representerade i schizofrenistudien (26,5 procent), och omkring hälften av patienterna var män (49,7 procent) i studie 004-302. Omkring 35 procent av patienterna med schizofreni tog samtidigt antipsykotika vid tiden för inalation, medan cirka 13 procent av patienterna med bipolär sjukdom tog dessa läkemedel. De flesta patienter i de båda fas 3-studierna var rökare; omkring 82 procent av patienterna med schizofreni och 74 procent av patienterna med bipolär sjukdom rökte.

Efter den första dosen administrerades en andra dos minst 2 timmar senare om agitationen inte hade gått tillbaka i tillräcklig grad. En tredje dos administrerades vid behov minst 4 timmar efter dos 2. Tillägsbehandling (intramuskulärt lorazepam) gavs vid medicinskt behov. Primärt effektmått var absolut förändring av PEC-poäng från baseline till 2 timmar efter dos 1 för båda doserna av ADASUVE jämfört med placebo. Andra effektmått var responders på PEC och Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) 2 timmar efter dos 1, och totalt antal patienter per grupp som fick 1, 2 eller 3 doser av studieläkemedlet med och utan tillägsbehandling. Responders betraktades som patienter med ≥ 40 procent minskning från baseline av totala PEC-poäng eller patienter med CGI-I-poäng på 1 (väldigt mycket bättre) eller 2 (mycket bättre).

Minskad agitation var tydlig 10 minuter efter dos 1, den första bedömningstidpunkten, och vid alla efterföljande bedömningar under den 24 timmar långa utvärderingsperioden, både för dosen på 4,5 mg och på 9,1 mg hos såväl patienter med schizofreni som med bipolär sjukdom.

Undersökning av undergrupper (ålder, ras och kön) i populationen visade ingen responsskillnad mellan dessa undergrupper.

Huvudresultaten kan ses i nedanstående tabell.

Huvudresultat av de pivotala effektstudierna: jämförelser mellan ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg och placebo

	Studie Patienter	004-301 Schizofreni			004-302 Bipolär sjukdom		
	Behandling N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
PEC förändring	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Förändring 2 h efter dos	-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 min. efter dos	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 h efter dos	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
CGI-I responders	% CGI-I- responders	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
Antal nödvändiga doser	En	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Två	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Tre	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Tilläggsbehandli ng	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

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

PEC-responders = ≥ 40 procent förändring från PEC-baseline

CGI-I-responders = Poäng 1 (väldigt mycket bättre) eller 2 (mycket bättre)

PBO = placebo SD=Standardavvikelse

I en stödjande endosstudie i fas 2 med totalt 129 patienter som hade schizofreni och schizoaaffektiv störning var den minskade PEC-poängen efter 2 timmar -5,0 för placebo, -6,7 för ADASUVE 4,5 mg, och -8,6 (p<0,001) för ADASUVE 9,1 mg. Tilläggsbehandling gavs till 32,6 procent, 11,1 procent, respektive 14,6 procent av patienterna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beslutat om undantag från kravet att skicka in studieresultat för ADASUVE i den pediatrika populationen från födseln till högst 12 års ålder för behandling av schizofreni, och från födseln till högst 10 års ålder för behandling av bipolär sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ADASUVE i den pediatrika populationen från 12 till högst 18 års ålder för behandling av schizofreni, och från 10 till högst 18 års ålder för behandling av bipolär sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Administrering av ADASUVE resulterade i snabb absorption av loxapin med en mediantid för maximal plasmakoncentration (T_{max}) på 2 minuter. Exponeringen för loxapin de första 2 timmarna efter administrering (AUC_{0-2h} , ett mått på tidig exponering som är relevant för när behandlingseffekten sätter in) var 25,6 ng*h/mL för dosen 4,5 mg och 66,7 ng*h/mL för dosen 9,1 mg hos friska försökspersoner.

Loxapins farmakokinetiska parametrar bestämdes hos patienter på kronisk, stabil behandling med antipsykotika efter upprepade administrering av ADASUVE var 4:e timme, totalt 3 doser (antingen 4,5 mg eller 9,1 mg). Genomsnittlig maximal plasmakoncentration var likartad efter första och tredje dosen av ADASUVE, vilket visar på minimal ackumulering under doseringsintervallet på 4 timmar.

Distribution

Loxapin avlägsnas snabbt från plasma och fördelas i vävnaderna. Djurförsök med oral administrering tyder på initial distribution företrädesvis till lungor, hjärna, mjälte, hjärta och njurar. Loxapin är till 96,6 procent plasmaproteinbundet.

Metabolism

Loxapin genomgår omfattande metabolism i levern, med bildning av multipla metaboliter. De främsta metabolismvägarna är hydroxylering till 8-OH-loxapin och 7-OH-loxapin, N-oxidation till loxapin N-oxid, och demetylering till amoxapin. För ADASUVE var ordningsföljden för metaboliter som observerats i människa (baserat på systemisk exponering) 8-OH-loxapin >> loxapin N-oxid > 7-OH-loxapin > amoxapin, där plasmanivåerna av 8-OH-loxapin var i nivå med modersubstansen. 8-OH-loxapin är inte farmakologiskt aktiv vid D2-receptorn medan 7-OH-loxapin har hög affinitet till D2-receptorer.

Loxapin är ett substrat för flera CYP450-isozymer, där *in vitro*-studier visade att 7-OH-loxapin främst bildas av CYP 3A4 och 2D6, att 8-OH-loxapin främst bildas av CYP1A2, att amoxapin främst bildas av CYP3A4, 2C19, och 2C8, och att loxapin N-oxid bildas av flavin-innehållande monooxygenaser.

Risken för att loxapin och dess metaboliter (amoxapin, 7-OH-loxapin, 8-OH-loxapin och loxapin-N-oxid) ska hämma CYP450-medierad läkemedelsmetabolism har undersökts *in vitro* för CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4. Ingen signifikant hämning observerades. *In vitro* studier tyder på att loxapin och 8-OH-loxapin inte inducerar CYP 1A2, 2B6 eller 3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer. Vidare indikerar *in vitro* studier att loxapin och 8-OH-loxapin inte hämmar UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 eller 2B15.

Eliminering

Utsöndring av loxapin sker främst inom de första 24 timmarna. Metaboliter utsöndras i urinen i form av konjugat och i feces okonjugerade. Terminal halveringstid ($T_{1/2}$) för eliminering varierade mellan 6 och 8 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Genomsnittlig plasmakoncentration av loxapin efter administrering av ADASUVE var linjär över det kliniska dosintervallet. AUC_{0-2h} , AUC_{inf} , och C_{max} steg på ett dosberoende sätt.

Farmakokinetik i särskilda patientpopulationer

Rökare

En farmakokinetisk populationsanalys som jämförde exponering hos rökare jämfört med ickerökare visade att rökning, som inducerar CYP1A2, hade minimal effekt på exponeringen för ADASUVE. Ingen dosjustering rekommenderas utifrån rökingsstatus.

Hos kvinnliga rökare är exponeringen (AUC_{inf}) för ADASUVE och dess aktiva metabolit 7-OH-loxapin lägre än hos kvinnliga ickerökare (84 procent mot 109 procent 7-OH-loxapin/loxapinkvot), vilket troligen är en följd av en ökning av loxapin-clearance hos rökare.

Demografi

Det fanns inga viktiga skillnader i exponering eller disposition av loxapin efter administrering av ADASUVE på grund av ålder, kön, ras, vikt eller body mass index (BMI).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepade doser och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa, utöver förändring av reproduktiva vävnader förknippade med den utökade farmakologin för loxapin. Liknande förändringar, t.ex. gynekomasti, är kända hos människa, men bara efter långvarig administrering av läkemedel som orsakar hyperprolaktinemi.

Honrättor parade sig inte på grund av kvarstående diöstrus efter oral behandling med loxapin. Embryonala/fetala utvecklings- och perinatalstudier har visat tecken på fördröjd utveckling (lägre vikt, försenad benbildning, hydronefros, hydroureter, och/eller utvidgat njurbäcken med färre eller avsaknad av papiller) samt ökade antal perinatale och neonatala dödsfall hos avkommor till rättor som behandlats från dräktighetens mitt med orala doser under högsta rekommenderad humandos för ADASUVE på en mg/m^2 basis (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Den vita inhalatorn (kåpan) är gjuten i polykarbonat av medicinsk kvalitet.

Varje inhalator levereras i en förseglad, flerskiktad påse av aluminiumfolie. ADASUVE 9,1 mg levereras i en kartong med 1 eller 5 enheter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/823/002 (5 endosinhalatorer)
EU/1/13/823/004 (1 endosinhalator)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 februari 2013

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lanseringen i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om ett utbildningsprogram.

Efter diskussioner och överenskommelse med de nationella behöriga myndigheterna i varje medlemsstat där ADASUVE marknadsförs ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa, vid lanseringen och efter lanseringen, att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas använda ADASUVE får ett informationspaket som innehåller följande:

- Produktresumé, bipacksedel och märkning
- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

Centrala delar som ska ingå i utbildningsmaterialet:

- Information om ADASUVE, inklusive den godkända indikationen i enlighet med produktresumén:

”ADASUVE är indicerat för snabb kontroll av lätt till måttlig agitation hos vuxna patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom. Patienterna bör få sedvanlig behandling så snart de akuta symtomen på agitation är under kontroll”.

- Detaljerad beskrivning av hur ADASUVE ska administreras:

ADASUVE ska administreras i sjukvårdsmiljö under direkt uppsikt av hälso- och sjukvårdspersonal.

Rekommenderad startdos av ADASUVE är 9,1 mg. Vid behov kan en andra dos ges efter 2 timmar. Mer än två doser ska inte ges.

- Patientens förberedelse före administrering och efterföljande övervakning:

Under den första timmen efter varje dos ska patienterna observeras avseende tecken och symtom på bronkospasm.

- Behandling vid tidiga tecken och symtom på bronkospasm:

Kortverkande bronkdilaterande beta-agonist ska sättas in som behandling vid eventuella allvarliga respiratoriska biverkningar.

- Före administrering av ADASUVE:

Använd inte ADASUVE på patienter med aktiv luftvägssjukdom, t.ex. patienter med astma eller KOL.

Använd inte ADASUVE på patienter med akuta tecken/symtom på andningsbesvär.

Försiktighet ska iakttas när ADASUVE administreras till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller förekomst av QT-förlängning i släkten, och vid samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QT-intervallet.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver, avdelad dos
loxapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje inhalator ger 4,5 mg loxapin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, avdelad dos

1 endosinhalator

5 endosinhalatorer

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

Endast för engångsbruk.

Denna produkt är förpackad i en förseglad påse och ska vara kvar i påsen tills den ska användas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/823/001 (5 endosinhalatorer)
EU/1/13/823/003 (1 endosinhalator)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITESBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA
--

PC: {number}

SN: {number}

NN: {number}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver
loxapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje inhalator ger 4,5 mg loxapin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Inhalationspulver

En endosinhalator

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Bruksanvisning finns inuti.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

Bruksanvisning.

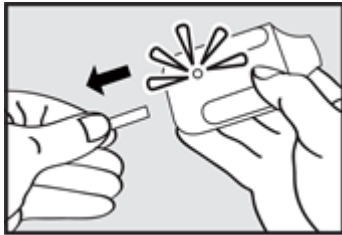
Läs följande 5 steg innan ADASUVE ges till en patient:

1. Öppna påsen. Öppna inte påsen förrän produkten ska användas.

Riv upp foliepåsen och ta ut inhalatorn ur förpackningen.



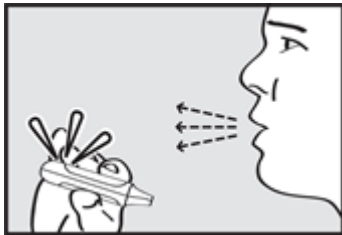
2. Dra i fliken. Dra kraftigt i plastfliken på inhalatorns baksida. Den gröna lampan tänds som visar att inhalatorn är klar att användas.



Använd inom 15 minuter efter att fliken tagits bort (eller innan den gröna lampan släckts), annars inaktiveras inhalatorn automatiskt.

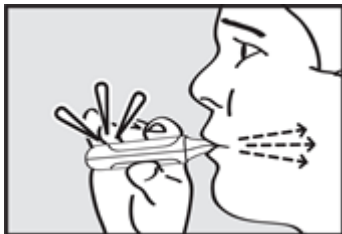
Instruera patienten följande:

3. Andas ut. Håll inhalatorn på avstånd från munnen och andas ut helt för att tömma lungorna.

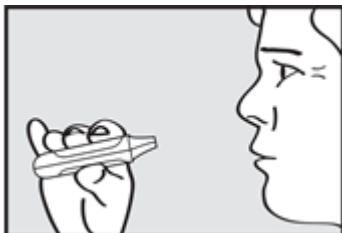


4. Andas in. Andas in genom munstycket med ett jämnt, djupt andetag.

VIKTIGT: Kontrollera att den gröna lampan släcks när patienten har andats in.



5. Håll andan. Ta bort munstycket från munnen och håll andan en kort stund.



Obs: Om den gröna lampan fortsätter lysa när patienten har andats in, be patienten upprepa steg 3 till 5.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd inte till patienter med astma eller KOL eller akuta respiratoriska symtom.

En kortverkande bronkdilaterande beta-agonist ska finnas tillgänglig för behandling av eventuell bronkospasm.

Patienten ska observeras under den första timmen efter varje dos avseende tecken och symtom på bronkospasm.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ANORDNINGENS KÅPA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver
loxapin

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

4,5 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver, avdelad dos
loxapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje inhalator ger 9,1 mg loxapin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, avdelad dos

1 endosinhalator

5 endosinhalatorer

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

Endast för engångsbruk.

Denna produkt är förpackad i en förseglad påse och ska vara kvar i påsen tills den ska användas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/823/002 (5 endosinhalatorer)
EU/1/13/823/004 (1 endosinhalator)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITESBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA
--

PC: {number}

SN: {number}

NN: {number}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

PÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver
loxapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje inhalator ger 9,1 mg loxapin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Inhalationspulver

En endosinhalator

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Bruksanvisning finns inuti.

Läs bipacksedeln före användning.

För inhalation.

Bruksanvisning.

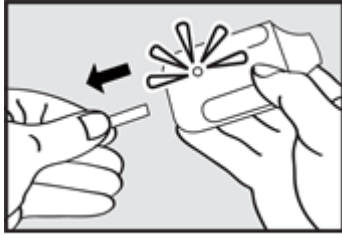
Läs följande 5 steg innan ADASUVE ges till en patient:

1. Öppna påsen. Öppna inte påsen förrän produkten ska användas.

Riv upp foliepåsen och ta ut inhalatorn ur förpackningen.



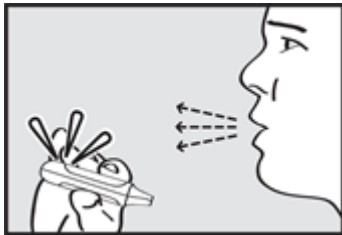
2. Dra i fliken. Dra kraftigt i plastfliken på inhalatorns baksida. Den gröna lampan tänds som visar att inhalatorn är klar att användas.



Använd inom 15 minuter efter att fliken tagits bort (eller innan den gröna lampan släckts), annars inaktiveras inhalatorn automatiskt.

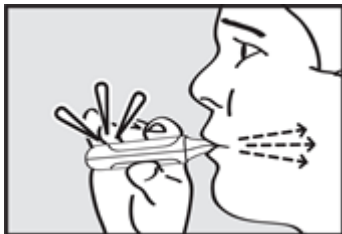
Instruera patienten följande:

3. Andas ut. Håll inhalatorn på avstånd från munnen och andas ut helt för att tömma lungorna.

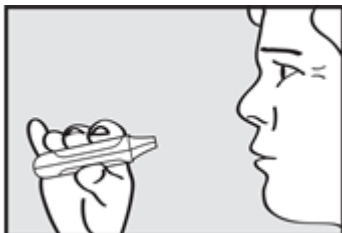


4. Andas in. Andas in genom munstycket med ett jämnt, djupt andetag.

VIKTIGT: Kontrollera att den gröna lampan släcks när patienten har andats in.



5. Håll andan. Ta bort munstycket från munnen och håll andan en kort stund.



Obs: Om den gröna lampan fortsätter lysa när patienten har andats in, be patienten upprepa steg 3 till 5.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd inte till patienter med astma eller KOL eller akuta respiratoriska symtom.

En kortverkande bronkdilaterande beta-agonist ska finnas tillgänglig för behandling av eventuell bronkospasm.

Patienten ska observeras under den första timmen efter varje dos avseende tecken och symtom på bronkospasm.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ANORDNINGENS KÅPA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver
loxapin

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

9,1 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver, avdelad dos loxapin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ADASUVE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ADASUVE
3. Hur du använder ADASUVE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ADASUVE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ADASUVE är och vad det används för

ADASUVE innehåller den aktiva substansen loxapin, som tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotika. ADASUVE verkar genom att blockera vissa kemiska ämnen i hjärnan (signalsubstanser) som dopamin och serotonin, vilket verkar lugnande och dämpar aggressivt beteende.

ADASUVE används för att behandla akuta symtom på lätt till måttlig agitation som kan uppstå hos vuxna patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom. Dessa sjukdomar kännetecknas av följande symtom:

- Schizofreni: Personen hör, ser eller upplever saker som inte finns där, är misstänksam, har vanföreställningar, talar och beter sig inkonsekvent samt visar brist på känslor. Personer med denna sjukdom kan också känna sig deprimerade, skyldiga, ängsliga eller spända.
- Bipolär sjukdom: Personen känner sig "hög", har överskottsenergi, behöver mycket mindre sömn än vanligt, talar väldigt snabbt med ett snabbt flöde av idéer, och är ibland mycket lättretad.

2. Vad du behöver veta innan du använder ADASUVE

Använd inte ADASUVE:

- om du är allergisk mot loxapin eller amoxapin,
- om du har symtom som väsande andning eller andfäddhet,
- om du har lungproblem som astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (som din läkare kan ha kallat "KOL").

Varningar och försiktighet

Din läkare eller sjuksköterska kommer att tala med dig innan du använder ADASUVE och bestämma om det är rätt för dig.

- ADASUVE kan orsaka förträngning i luftvägarna (bronkospasm) som kan göra att du får väsande andning, hosta, känner tryck över bröstet eller känner dig andfädd. Vanligtvis kan detta inträffa inom 25 minuter efter användning.

- Malignt neuroleptikasyndrom är en rad symtom som kan uppstå om du tar antipsykotiska läkemedel, inklusive ADASUVE. Symtomen är hög feber, stela muskler, oregelbunden eller snabb hjärtfrekvens eller puls. Malignt neuroleptikasyndrom kan vara dödligt. Om du får malignt neuroleptikasyndrom ska du inte använda ADASUVE igen.
- Antipsykotiska läkemedel som ADASUVE kan leda till okontrollerbara rörelser, som att göra grimaser, räkka ut tungan, skjuta ut eller smacka med läpparna, blinka snabbt eller snabba rörelser med ben, armar eller fingrar. Behandlingen med ADASUVE kan behöva avslutas om detta inträffar.
- ADASUVE ska användas med försiktighet hos patienter som är drogpåverkade eller förvirrade (delirium).
- Svåra hudreaktioner inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med loxapinbehandling. Uppsök läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom efter användning av ADASUVE: utbredda hudutslag, förhöjd kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar.

Före behandlingen med ADASUVE ska du berätta för läkaren eller sjuksköterskan om du

- har eller har haft andningsproblem som astma eller andra kroniska lungsjukdomar som bronkit eller emfysem,
- har eller har haft hjärtproblem eller stroke (slaganfall),
- har eller har haft lågt eller högt blodtryck,
- har eller har haft krampanfall (konvulsioner),
- har eller har haft glaukom (ökat tryck i ögat),
- har eller har haft urinretention (ofullständig tömning av urinblåsan),
- redan har använt ADASUVE och har fått symtom som väsande andning eller andfåddhet,
- någonsin har haft okontrollerade muskel- eller ögonrörelser, försämrad koordination, ihållande muskelsammandragning, rastlöshet eller oförmåga att sitta still,
- är en äldre person med demens (minnesförlust och andra psykiska störningar).
- någonsin har utvecklat svåra utbredda hudutslag, förhöjd kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar efter att ha tagit loxapin.

Barn och ungdomar

ADASUVE ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och ADASUVE

Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel, som

- adrenalin,
- läkemedel för behandling av andningsproblem,
- läkemedel som kan orsaka krampanfall (till exempel klozapin, tricykliska eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), tramadol, meflokin),
- läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom,
- lorazepam eller andra centralt verkande läkemedel (för behandling av ångest, depression, smärta eller sömnsvärigheter) eller andra läkemedel som gör dig sömnig,
- narkotiska (illegala) preparat,
- läkemedel som fluvoxamin, propranolol och enoxacin, och andra läkemedel som hämmar leverenzymet "CYP450 1A2",
- läkemedel för behandling av schizofreni, depression eller smärta eftersom risken för krampanfall ökar.

Samtidig användning av ADASUVE och adrenalin kan ge blodtrycksfall.

ADASUVE och alkohol

Eftersom ADASUVE påverkar nervsystemet ska alkohol inte intas vid användning av ADASUVE.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Du ska inte amma under 48 timmar efter att du fått ADASUVE. Kasta den mjölk som produceras under denna tid.

Följande symtom kan förekomma hos nyfödda barn vars mammor tagit antipsykotiska läkemedel flera gånger de sista tre månaderna av graviditeten: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, agitation, andningsproblem och svårighet att suga. Om ditt barn får några av dessa symtom - kontakta läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner efter att du tagit ADASUVE innan du vet hur ADASUVE påverkar dig, eftersom yrsel, dåsigheit och sömnhet har rapporterats som möjliga biverkningar av ADASUVE.

3. Hur du använder ADASUVE

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Rekommenderad startdos är 9,1 mg. Efter 2 timmar kan läkaren vilja ge en andra dos efter att noggrant ha bedömt ditt tillstånd. Dosen kan då sänkas till 4,5 mg om läkaren anser att det är en lämpligare dos för behandling av dina symtom.

Du kommer att använda ADASUVE under uppsikt av en läkare eller sjuksköterska.

ADASUVE är avsett för inhalation. När läkaren eller sjuksköterskan förberett ADASUVE för dig kommer du att få hålla inhalatorn i din hand, andas ut och sedan sätta munstycket till munnen, andas in läkemedlet genom inhalatorn och sedan hålla andan en kort stund.

Om du har använt för stor mängd av ADASUVE

Om du är orolig för att du får mer ADASUVE än du tycker är nödvändigt - tala med läkaren eller sjuksköterskan. Patienter som har fått mer ADASUVE än de bör kan uppleva något av följande symtom: extrem trötthet eller sömnhet, svårt att andas, lågt blodtryck, halsirritation eller dålig smak i munnen, okontrollerbara muskel- eller ögonrörelser.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får några av följande biverkningar, tala med din läkare omedelbart och sluta ta läkemedlet:

- Andningsproblem som väsande andning, hosta, andfäddhet eller tryck över bröstet, eftersom detta kan innebära att läkemedlet irriterar dina luftvägar (mindre vanligt om du inte har astma eller KOL).
- Omtöckning eller svimning, eftersom detta kan innebära att läkemedlet sänker ditt blodtryck (mindre vanligt).
- Förvärrad agitation eller förvirring, särskilt kombinerat med feber eller muskelstelhet (sällsynt). Detta kan bero på ett allvarligt tillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom.

Tala också med din läkare om du får någon av följande biverkningar, som även kan uppkomma med andra beredningsformer av loxapin:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer): dålig smak i munnen eller sömnhet.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 personer): yrsel, halsirritation, muntorrhet eller trötthet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 personer): okontrollerbara muskel- eller ögonrörelser, försämrad koordination, ihållande muskelsammandragning, rastlöshet eller oförmåga att sitta still.

Andra biverkningar som har setts i samband med långvarig oral användning av loxapin och som ADASUVE eventuellt kan orsaka är svimning när man reser sig upp, ökad hjärtfrekvens, förhöjt blodtryck, dimsyn, torra ögon och svårt att kissa.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ADASUVE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

ADASUVE ska användas före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

Använd inte ADASUVE om du ser att påsen har öppnats, är trasig eller om läkemedlet är skadat på något vis.

Läkemedel ska inte kastas bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är loxapin. Varje endosinhalator innehåller 5 mg loxapin och tillför 4,5 mg loxapin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ADASUVE 4,5 mg inhalationspulver, avdelad dos, består av en vit engångsinhalator av plast med en dos loxapin. Varje inhalator är förpackad i en förseglad foliepåse. ADASUVE 4,5 mg levereras i en kartong med 1 eller 5 endosinhalatorer.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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**Slovenija**

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

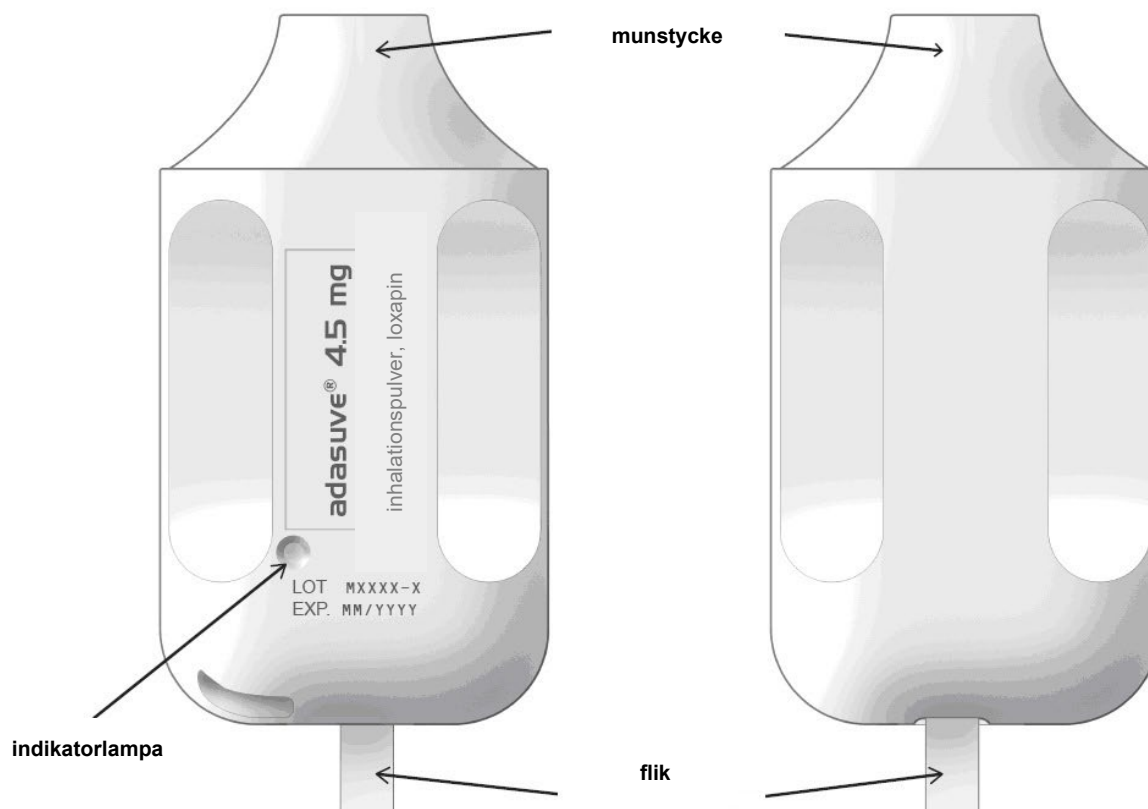
Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Läs alla anvisningar före användning. Mer information finns i produktresumén.

Lär känna ADASUVE: Bilderna nedan visar de viktiga funktionerna hos ADASUVE.

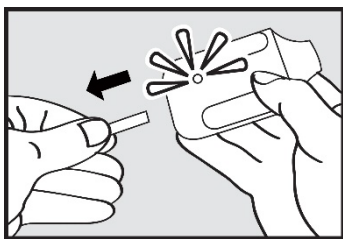


- ADASUVE levereras i en förseglad påse.
 - När ADASUVE tas ut ur påsen är indikatorlampan släckt.
 - Indikatorlampan tänds (grönt ljus) när fliken dras ur. Inhalatorn kan då användas.
 - Indikatorlampan släcks igen automatiskt när läkemedlet andas in.
- Läs följande 5 steg innan ADASUVE ges till patient.



1. Öppna påsen

Öppna inte påsen förrän produkten ska användas. Riv upp foliepåsen och ta ut inhalatorn ur förpackningen.

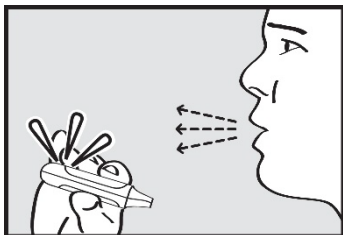


2. Dra i fliken

Dra kraftigt i plastfliken på inhalatorns baksida. Den gröna lampan tänds som visar att inhalatorn är klar att användas.

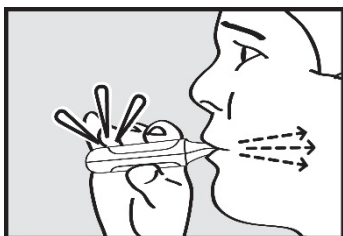
Använd inom 15 minuter efter att fliken tagits bort (eller innan den gröna lampan släckts), annars inaktiveras inhalatorn automatiskt.

Instruera patienten följande:



3. Andas ut

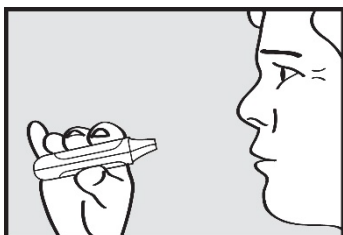
Håll inhalatorn på avstånd från munnen och andas ut helt för att tömma lungorna.



4. Andas in

Andas in genom munstycket med ett jämnt, djupt andetag.

VIKTIGT: Kontrollera att den gröna lampan släcks när patienten har andats in.



5. Håll andan

Ta bort munstycket från munnen och håll andan en kort stund.

Observera: Om den gröna lampan fortsätter lysa när patienten har andats in, be patienten att upprepa steg 3–5.

Bipacksedel: Information till användaren

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver, avdelad dos loxapin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ADASUVE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ADASUVE
3. Hur du använder ADASUVE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ADASUVE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ADASUVE är och vad det används för

ADASUVE innehåller den aktiva substansen loxapin, som tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotika. ADASUVE verkar genom att blockera vissa kemiska ämnen i hjärnan (signalsubstanser) som dopamin och serotonin, vilket verkar lugnande och dämpar aggressivt beteende.

ADASUVE används för att behandla akuta symtom på lätt till måttlig agitation som kan uppstå hos vuxna patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom. Dessa sjukdomar kännetecknas av följande symtom:

- Schizofreni: Personen hör, ser eller upplever saker som inte finns där, är misstänksam, har vanföreställningar, talar och beter sig inkonsekvent samt visar brist på känslor. Personer med denna sjukdom kan också känna sig deprimerade, skyldiga, ängsliga eller spända.
- Bipolär sjukdom: Personen känner sig "hög", har överskottsenergi, behöver mycket mindre sömn än vanligt, talar väldigt snabbt med ett snabbt flöde av idéer, och är ibland mycket lättretad.

2. Vad du behöver veta innan du använder ADASUVE

Använd inte ADASUVE:

- om du är allergisk mot loxapin eller amoxapin,
- om du har symtom som väsande andning eller andfäddhet,
- om du har lungproblem som astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (som din läkare kan ha kallat "KOL").

Varningar och försiktighet

Din läkare eller sjuksköterska kommer att tala med dig innan du använder ADASUVE och bestämma om det är rätt för dig.

- ADASUVE kan orsaka förträngning i luftvägarna (bronkospasm) som kan göra att du får väsande andning, hosta, känner tryck över bröstet eller känner dig andfädd. Vanligtvis kan detta inträffa inom 25 minuter efter användning.

- Malignt neuroleptikasyndrom är en rad symtom som kan uppstå om du tar antipsykotiska läkemedel, inklusive ADASUVE. Symtomen är hög feber, stela muskler, oregelbunden eller snabb hjärtfrekvens eller puls. Malignt neuroleptikasyndrom kan vara dödligt. Om du får malignt neuroleptikasyndrom ska du inte använda ADASUVE igen.
- Antipsykotiska läkemedel som ADASUVE kan leda till okontrollerbara rörelser, som att göra grimaser, räkka ut tungan, skjuta ut eller smacka med läpparna, blinka snabbt eller snabba rörelser med ben, armar eller fingrar. Behandlingen med ADASUVE kan behöva avslutas om detta inträffar.
- ADASUVE ska användas med försiktighet hos patienter som är drogpåverkade eller förvirrade (delirium).
- Svåra hudreaktioner inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med loxapinbehandling. Uppsök läkare omedelbart om du upplever något av följande symtom efter användning av ADASUVE: utbredda hudutslag, förhöjd kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar.

Före behandlingen med ADASUVE ska du berätta för läkaren eller sjuksköterskan om du

- har eller har haft andningsproblem som astma eller andra kroniska lungsjukdomar som bronkit eller emfysem,
- har eller har haft hjärtproblem eller stroke (slaganfall),
- har eller har haft lågt eller högt blodtryck,
- har eller har haft krampanfall (konvulsioner),
- har eller har haft glaukom (ökat tryck i ögat),
- har eller har haft urinretention (ofullständig tömning av urinblåsan),
- redan har använt ADASUVE och har fått symtom som väsande andning eller andfåddhet,
- någonsin har haft okontrollerbara muskel- eller ögonrörelser, försämrad koordination, ihållande muskelsammandragning, rastlöshet eller oförmåga att sitta still,
- är en äldre person med demens (har minnesförlust och lider av andra psykiska störningar).
- någonsin har utvecklat svåra utbredda hudutslag, förhöjd kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar efter att ha tagit loxapin.

Barn och ungdomar

ADASUVE ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och ADASUVE

Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel, som

- adrenalin,
- läkemedel för behandling av andningsproblem,
- läkemedel som kan orsaka krampanfall (till exempel klozapin, tricykliska eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), tramadol, meflokin),
- läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom,
- lorazepam eller andra centralt verkande läkemedel (för behandling av ångest, depression, smärta eller sömnsvårigheter) eller några läkemedel som gör dig sömnig,
- narkotiska (illegala) preparat,
- läkemedel som fluvoxamin, propranolol och enoxacin, och andra läkemedel som hämmar leverenzymt "CYP450 1A2",
- läkemedel för behandling av schizofreni, depression eller smärta eftersom risken för krampanfall ökar.

Samtidig användning av ADASUVE och adrenalin kan ge blodtrycksfall.

ADASUVE och alkohol

Eftersom ADASUVE påverkar nervsystemet ska alkohol inte intas vid användning av ADASUVE.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Du ska inte amma under 48 timmar efter att du fått ADASUVE. Kasta den mjölk som produceras under denna tid.

Följande symtom kan förekomma hos nyfödda barn vars mammor tagit antipsykotiska läkemedel flera gånger de sista tre månaderna av graviditeten: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, agitation, andningsproblem och svårighet att suga. Om ditt barn får några av dessa symtom - kontakta läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Du ska inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner efter att du tagit ADASUVE innan du vet hur ADASUVE påverkar dig, eftersom yrsel, dåsigthet och sömnhet har rapporterats som möjliga biverkningar av ADASUVE.

3. Hur du använder ADASUVE

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare eller sjuksköterska om du är osäker.

Rekommenderad startdos är 9,1 mg. Efter 2 timmar kan läkaren vilja ge en andra dos efter att noggrant ha bedömt ditt tillstånd. Dosen kan då sänkas till 4,5 mg om läkaren anser att det är en lämpligare dos för behandling av dina symtom.

Du kommer att använda ADASUVE under uppsikt av en läkare eller sjuksköterska.

ADASUVE är avsett för inhalation. När läkaren eller sjuksköterskan förberett ADASUVE för dig kommer du att få hålla inhalatorn i din hand, andas ut och sedan sätta munstycket till munnen, andas in läkemedlet genom inhalatorn och sedan hålla andan en kort stund.

Om du har använt för stor mängd av ADASUVE

Om du är orolig för att du får mer ADASUVE än du tycker är nödvändigt - tala med läkaren eller sjuksköterskan. Patienter som har fått mer ADASUVE än de bör kan uppleva något av följande symtom: extrem trötthet eller sömnhet, svårt att andas, lågt blodtryck, halsirritation eller dålig smak i munnen, okontrollerbara muskel- eller ögonrörelser.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får några av följande biverkningar, tala med din läkare omedelbart och sluta ta läkemedlet:

- Andningsproblem, som väsande andning, hosta, andfåddhet eller tryck över bröstet, eftersom detta kan innebära att läkemedlet irriterar dina luftvägar (mindre vanligt om du inte har astma eller KOL).
- Omtöckning eller svimning, eftersom dessa kan innebära att läkemedlet sänker ditt blodtryck (mindre vanligt).
- Förvärrad agitation eller förvirring, särskilt kombinerat med feber eller muskelstelhet (sällsynt). Detta kan bero på ett allvarligt tillstånd som kallas malignt neuroleptikasyndrom.

Tala också med din läkare om du får någon av följande biverkningar, som även kan uppkomma med andra beredningsformer av loxapin:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer): dålig smak i munnen eller sömnhet.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 personer): yrsel, halsirritation, muntorrhet eller trötthet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 personer): okontrollerbara muskel- eller ögonrörelser, försämrad koordination, ihållande muskelsammandragning, rastlöshet eller oförmåga att sitta still.

Andra biverkningar som har setts i samband med långvarig oral användning av loxapin och som ADASUVE eventuellt kan orsaka är svimning när man reser sig upp, ökad hjärtfrekvens, förhöjt blodtryck, dimsyn, torra ögon och svårt att kissa.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ADASUVE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

ADASUVE ska användas före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalpåsen tills den ska användas. Ljus- och fukt känslig.

Använd inte ADASUVE om du ser att påsen har öppnats, är trasig eller om läkemedlet är skadat på något vis.

Läkemedel ska inte kastas bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är loxapin. Varje endosinhalator innehåller 10 mg loxapin och tillför 9,1 mg loxapin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ADASUVE 9,1 mg inhalationspulver, avdelad dos, består av en vit engångsinhalator av plast med en dos loxapin. Varje inhalator är förpackad i en förseglad foliepåse. ADASUVE 9,1 mg levereras i en kartong med 1 eller 5 endosinhalatorer.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

08028- Barcelona
Spanien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

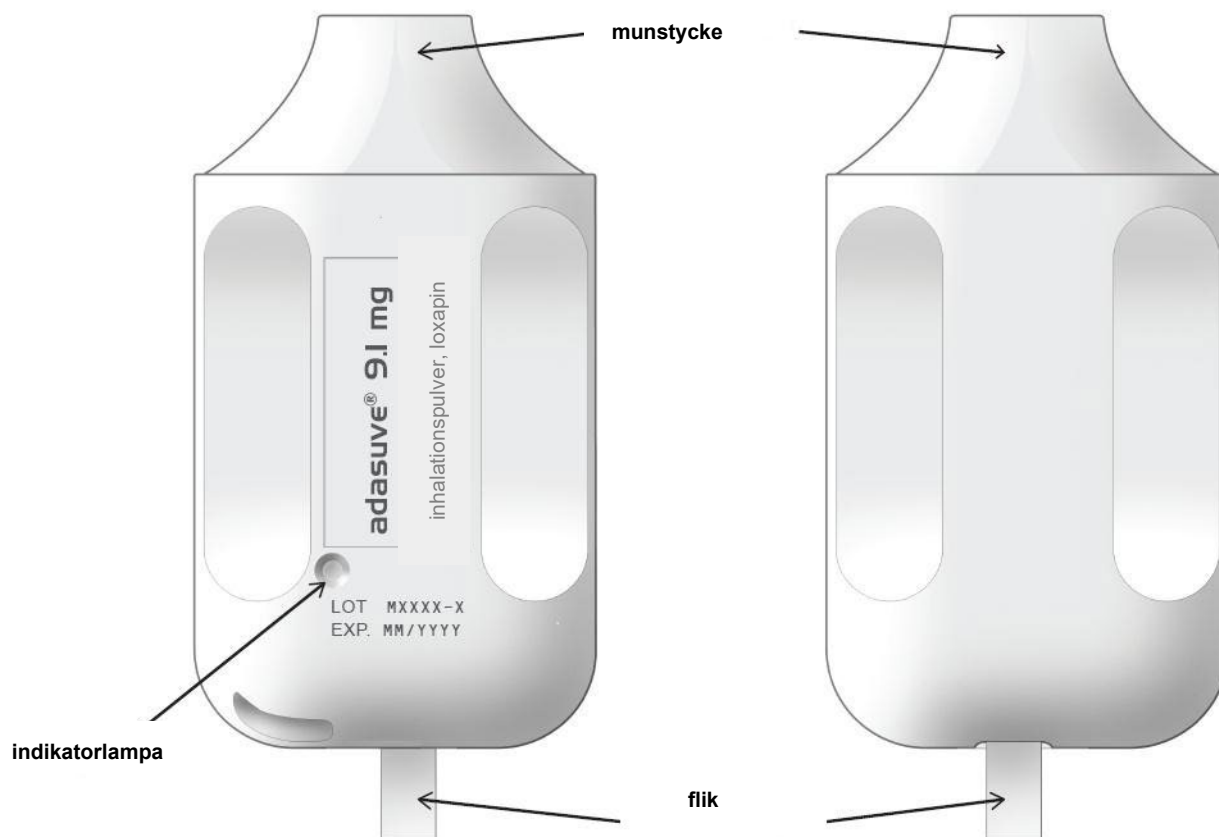
Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Läs alla anvisningar före användning. Mer information finns i produktresumén.

Lär känna ADASUVE: Bilderna nedanför visar de viktiga funktionerna hos ADASUVE.



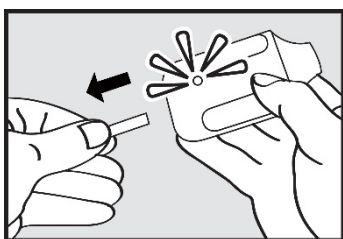
- ADASUVE levereras i en förseglad påse.
- När ADASUVE tas ut ur påsen är indikatorlampan släckt.
- Indikatorlampan tänds (grönt ljus) när fliken dras ur. Inhalatorn kan då användas.
- Indikatorlampan släcks igen automatiskt när läkemedlet andas in.

Läs följande 5 steg innan ADASUVE ges till patient.



1. Öppna påsen

Öppna inte påsen förrän produkten ska användas. Riv upp foliepåsen och ta ut inhalatorn ur förpackningen.

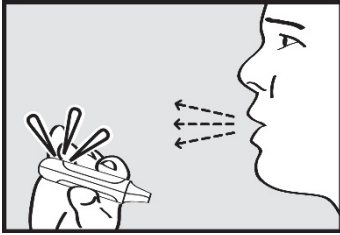


2. Dra i fliken

Dra kraftigt i plastfliken på inhalatorns baksida. Den gröna lampan tänds som visar att inhalatorn är klar att användas.

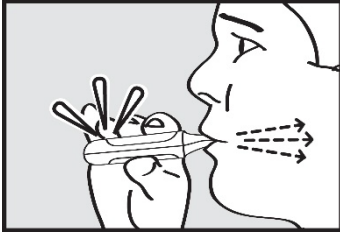
Använd inom 15 minuter efter att fliken tagits bort (eller innan den gröna lampan släckts), annars inaktiveras inhalatorn automatiskt.

Instruera patienten följande:



3. Andas ut

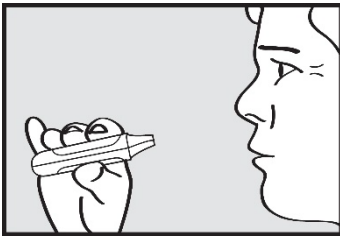
Håll inhalatorn på avstånd från munnen och andas ut helt för att tömma lungorna.



4. Andas in

Andas in genom munstycket med ett jämnt, djupt andetag.

VIKTIGT: Kontrollera att den gröna lampan släcks när patienten har andats in.



5. Håll andan

Ta bort munstycket från munnen och håll andan en kort stund.

Observera: Om den gröna lampan fortsätter lysa när patienten har andats in, be patienten upprepa steg 3–5.

Bilaga IV

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för loxapin (inhalationspulver, avdelad dos) är PRAC:s slutsatser följande:

Med avseende på tillgängliga data om läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) från litteraturen inklusive en fallrapport med mycket starkt evidens (bekräftad DRESS-diagnos med RegiSCAR 6 och ett positivt hudtest för loxapin) anser PRAC att ett orsakssamband mellan loxapin (inhalationspulver, avdelad dos) och DRESS är åtminstone rimligt sannolikt. PRAC:s slutsats är att produktinformation för läkemedel som innehåller loxapin (inhalationspulver, avdelad dos) ska ändras därefter.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för loxapin (inhalationspulver, avdelad dos) anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller loxapin (inhalationspulver, avdelad dos) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.