

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADASUVE 4,5 mg, proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy inhalator jednodawkowy zawiera 5 mg loksapiny i dostarcza 4,5 mg loksapiny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji).

Inhalator: białe urządzenie zakończone z jednej strony ustnikiem, a z drugiej strony — wyciąganą końcówką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ADASUVE jest stosowany do szybkiego opanowywania stanów łagodnego lub umiarkowanego pobudzenia u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym. Natychmiast po złagodzeniu ostrych objawów pobudzenia pacjenci powinni otrzymać standardowe leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy ADASUVE należy podawać w warunkach medycznych pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego. Przez pierwszą godzinę po podaniu każdej dawki leku należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych skurczu oskrzeli.

Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego (skurcz oskrzeli) należy zapewnić dostęp do rozszerzających oskrzela krótko działających beta-agonistów.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego ADASUVE to 9,1 mg. Dawki takiej nie można uzyskać stosując produkt leczniczy o mocy 4,5 mg (ADASUVE, 4,5 mg), dlatego na początku leczenia należy użyć produktu leczniczego ADASUVE 9,1 mg. W razie potrzeby po 2 godzinach można podać drugą dawkę. Nie należy podawać więcej niż dwóch dawek.

Można podać mniejszą dawkę, wynoszącą 4,5 mg, jeśli uprzednio dawka 9,1 mg nie była dobrze tolerowana przez pacjenta lub jeśli lekarz uznał mniejszą dawkę za bardziej odpowiednią.

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Brak dostępnych danych.

Upośledzenie czynności nerek i/lub wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby. Brak dostępnych danych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADASUVE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podawanie poprzez inhalację. Produkt jest zapakowany w szczelnie zamkniętą torebkę (saszetkę).

Produkt wyjmuje się z saszetki tuż przed użyciem. Po wyciągnięciu końcówki z inhalatora zapala się zielona lampka wskazująca, że produkt jest gotowy do użycia. (Uwaga: produkt należy zastosować w ciągu 15 minut od wyciągnięcia końcówki). W celu pobrania produktu leczniczego pacjent oddycha przez ustnik, wykonując równomierny, głęboki wdech. Po zainhalowaniu leku pacjent wyjmuje ustnik z ust i na krótko wstrzymuje oddech. Produkt leczniczy został podany, gdy zgaśnie zielone światło. Podczas użytkowania powierzchnia urządzenia może się nagrzewać. Jest to normalne zjawisko .

W celu uzyskania pełnej instrukcji stosowania produktu leczniczego ADASUVE należy zapoznać się z informacjami dla personelu medycznego w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na amoksapinę.

Pacjenci z ostrymi oznakami/objawami ze strony układu oddechowego (np. ze świszczącym oddechem) lub czynną chorobą dróg oddechowych [np. astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)] (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Trzeba prawidłowo stosować inhalator ADASUVE, aby pobrać pełną dawkę loksapiny. Personel medyczny powinien dopilnować, aby pacjent użył inhalatora we właściwy sposób.

Skuteczność produktu leczniczego ADASUVE może być ograniczona, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje inne produkty lecznicze, zwłaszcza inne leki przeciwpsychotyczne.

Skurcz oskrzeli

W badaniach klinicznych z użyciem placebo u osób z astmą lub POChP bardzo często obserwowano skurcz oskrzeli. Do jego wystąpienia dochodziło w ciągu 25 minut od podania leku. Dlatego w tym czasie należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących produkt leczniczy ADASUVE. Nie badano stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z innymi postaciami choroby płuc. Jeśli po podaniu produktu leczniczego ADASUVE wystąpi skurcz oskrzeli, pacjent może być leczony krótko działającymi beta-agonistami rozszerzającymi oskrzela, np. salbutamolem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Po podaniu produktu leczniczego ADASUVE zgłaszano skurcz oskrzeli, zwłaszcza u pacjentów z astmą lub POChP, i zwykle dochodziło do tego w ciągu 25 minut od podania leku (patrz punkt 4.8). Dlatego produkt leczniczy ADASUVE jest przeciwwskazany u pacjentów z astmą lub POChP, jak również u pacjentów z ostrymi oznakami lub objawami ze strony układu oddechowego (np. świszczący oddech) (patrz punkt 4.3). Nie badano produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z innymi postaciami choroby płuc. Zaleca się obserwowanie pacjentów przez pierwszą godzinę po podaniu produktu leczniczego ADASUVE pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych skurczu oskrzeli.

U pacjentów, u których może wystąpić skurcz oskrzeli, należy rozważyć leczenie krótko działającym beta-mimetykiem rozszerzającym oskrzela, np. salbutamolem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Produktu leczniczego ADASUVE nie należy podawać ponownie pacjentom, u których wystąpiły jakiegokolwiek oznaki/objawy ze strony układu oddechowego (patrz punkt 4.3).

Hipowentylacja

Z uwagi na pierwotne działanie loksapiny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z upośledzeniem czynności oddechowej, np. u pacjentów z obniżoną czujnością lub depresją OUN wywołaną przez alkohol lub inne działające ośrodkowo produkty lecznicze, takie jak leki przeciwłękowe, większość leków przeciwpsychotycznych, leki nasenne, opiaty itp. (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Nie badano stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów w podeszłym wieku, także u tych z psychozą związaną z demencją. Badania kliniczne z użyciem zarówno nietypowych, jak i konwencjonalnych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych wykazały zwiększone ryzyko zgonu po podaniu tych leków pacjentom w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją w porównaniu z pacjentami, którym podano placebo. Produkt leczniczy ADASUVE nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

Objawy pozapiramidowe

Znanymi skutkami stosowania leków z grupy przeciwpsychotyków są objawy pozapiramidowe (w tym ostra dystonia). Produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z objawami pozapiramidowymi w wywiadzie.

Dyskineza późna

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinez późnych u pacjenta leczonego loksapiną, należy rozważyć przerwanie leczenia. Objawy te mogą czasowo pogłębić się lub wystąpić nawet po przerwaniu leczenia.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)

Klinicznymi objawami NMS są wysoka gorączka, sztywność mięśni oraz zmienione stany świadomości, oznaki niestabilności układu autonomicznego (nieregularne tętno lub niestabilne ciśnienie krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe oznaki mogą obejmować podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej, mioglobiniurię (rhabdmiolizę), a także ostrą niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na NMS lub wysoka gorączka bez widocznej przyczyny i bez dodatkowych objawów klinicznych NMS, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego ADASUVE.

Niedociśnienie

W krótkoterminowych (24-godzinnych) badaniach kontrolowanych placebo, u pobudzonych pacjentów po podaniu produktu leczniczego ADASUVE obserwowano łagodne niedociśnienie. Jeśli wymagane jest leczenie lekami wazopresyjnymi, preferowanymi lekami są noradrenalina lub fenylefryna. Nie należy stosować adrenaliny, gdyż stymulacja adrenoreceptorów beta może pogłębić niedociśnienie w warunkach częściowej blokady adrenoreceptorów alfa wywołanej przez loksapinę (patrz punkt 4.5).

Układ krążenia

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z uprzednio występującymi chorobami układu krążenia. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z rozpoznaniem choroby układu krążenia (zawał mięśnia sercowego lub niedokrwienne choroby serca, niewydolność serca albo zaburzenia przewodzenia w

wywiadzie), choroby naczyń mózgowych lub dolegliwości zwiększających ryzyko wystąpienia niedociśnienia (odwodnienie, hipowolemia, a także leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi).

Odstęp QT

Podawanie pojedynczej i kolejnych dawek produktu leczniczego ADASUVE nie wydaje się być związane z istotnym klinicznie wydłużeniem odstępu QT. Należy jednak zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy ADASUVE jest podawany pacjentom z rozpoznaniem choroby układu krążenia lub wydłużenia odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także gdy jednocześnie stosuje się produkty lecznicze, które wydłużają odstęg QT. Nie jest znane ryzyko wydłużenia odstępu QT w wyniku interakcji z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT.

Napady padaczkowe/drgawki

Loksapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie, gdyż obniża ona próg drgawkowy. Zgłaszano napady padaczkowe u pacjentów przyjmujących loksapinę doustnie w dawkach o działaniu przeciwpyschotycznym. Napady mogą występować u pacjentów z padaczką, nawet pozostających na rutynowej podtrzymującej terapii przeciwdrgawkowej (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwoholinergiczne

Z uwagi na swoje działanie przeciwoholinergiczne produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą lub tendencją do zatrzymywania moczu, zwłaszcza w razie jednoczesnego podawania produktów leczniczych z grupy o działaniu przeciwoholinergicznym, stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Zatrucie lub choroba fizyczna (delirium)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z pobudzeniem wywołanym zatruciem (upojeniem alkoholowym) lub chorobą fizyczną (delirium). Produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów nietrzeźwych lub w delirium (patrz punkt 4.5).

Poważne niepożądane reakcje skórne (SCAR)

W związku z produktami zawierającymi loksapinę zgłoszono reakcję na lek z wystąpieniem eozynofilii i objawów ogólnoustrojowych (DRESS), która może zagrażać życiu lub być śmiertelna. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych DRESS i ściśle obserwować pod kątem reakcji skórnych. Jeśli u pacjenta używającego loksapiny wystąpi DRESS, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia za pomocą produktów zawierających loksapinę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie benzodiazepin lub innych leków nasennych i uspokajających, bądź leków wywołujących depresję oddechową może być związane z nadmiernym uspokojeniem i depresją oddechową lub niewydolnością oddechową. Jeśli podczas stosowania loksapiny niezbędne jest leczenie benzodiazepinami, pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nadmiernego uspokojenia lub niedociśnienia ortostatycznego.

W badaniu z jednoczesnym podawaniem wziewnym loksapiny i dożylnym lorazepamem w dawce 1 mg, nie wykazano znaczącego wpływu na częstość oddechu, saturację krwi, ciśnienie krwi czy częstość akcji serca, w porównaniu z podawaniem każdego z leków osobno. Nie badano stosowania lorazepamem w większych dawkach. Jednoczesne podawanie tych leków wykazało addytywne działanie sedatywne.

Wpływ produktu leczniczego ADASUVE na działanie innych produktów leczniczych

Loksapina nie powinna wywoływać klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi zarówno metabolizowanymi przez izoformy cytochromu P450 (CYP450), jak i ulegającymi glukuronidacji przez ludzką urydynotransferazę 5'-difosfoglukuronylową (UGTs).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania loksapiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi obniżenie progu drgawkowego, np. fenotiazynami lub butyrofenonami, kłozapiną, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), tramadolem, meflochiną (patrz punkt 4.4).

Badania *in vitro* wykazały, że loksapina nie jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp), ale hamuje aktywność tego białka. Jednakże w stężeniach leczniczych lek ten nie powinien w stopniu istotnym klinicznie hamować transportu innych produktów leczniczych prowadzonego za pośrednictwem P-gp. Z uwagi na pierwotne działanie loksapiny na OUN należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy ADASUVE w połączeniu z alkoholem lub innymi działającymi ośrodkowo produktami leczniczymi, takimi jak leki przeciwlękowe, większość leków przeciwpyschotycznych, leki nasenne, opiaty itp. Nie zbadano skutków stosowania loksapiny u pacjentów z zatruciem alkoholem lub innymi produktami leczniczymi (zarówno przepisany przez lekarza, jak i stosowanymi nielegalnie). W skojarzeniu z innymi lekami wywołującymi depresję OUN loksapina może spowodować ciężką depresję oddechową (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego ADASUVE

Loksapina jest substratem dla monooksygenaz zawierających flawinę (FMO), a także kilku izoform cytochromu CYP450 (patrz punkt 5.2). W związku z tym ryzyko interakcji metabolicznych wywołanych wpływem leku na pojedynczy, konkretny izoenzym jest ograniczone. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze będące inhibitorami lub induktorami tych enzymów, zwłaszcza jeśli jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy hamuje lub indukuje działanie kilku enzymów biorących udział w metabolizmie loksapiny. Takie produkty lecznicze mogą zmieniać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ADASUVE w sposób nieprzewidywalny. W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów cytochromu CYP1A2 (np. fluwoksaminy, cyprofloksacyny, enoksacyny, propranololu i refekoksybu).

Adrenalina

Jednoczesne podawanie loksapiny i adrenaliny może powodować pogłębienie niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U noworodków, które w trzecim trymestrze ciąży narażone były na powtarzające się dawki leków przeciwpyschotycznych, występuje ryzyko niepożądanych reakcji, w tym objawów pozapiramidowych i/lub objawów odstawienia, o różnym stopniu ciężkości i czasie trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, trudności w oddychaniu i zaburzeń odżywiania. W związku z tym należy rozważyć monitorowanie noworodków. Produkt leczniczy ADASUVE można stosować w trakcie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Stopień wydalania loksapiny lub produktów jej metabolizmu z ludzkim mlekiem nie jest znany. Jednak wykazano loksapinę i produkty jej metabolizmu w mleku psów w okresie laktacji. Należy zalecić pacjentkom, aby nie karmiły piersią przez 48 godzin od podania loksapiny i aby usunęły mleko wytworzone w tym czasie.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu loksapiny na płodność u ludzi. Wiadomo, że długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych u ludzi może prowadzić do utraty libido i zaniku miesiączki. U samic szczura zaobserwowano wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ADASUVE wywiera silny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z uwagi na jego potencjał uspokajający, wywoływanie senności, zmęczenia lub zawrotów głowy, pacjenci nie powinni obsługiwać niebezpiecznych urządzeń, w tym pojazdów silnikowych, aż do upewnienia się, że loksapina nie wpłynęła na nich niekorzystnie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych na podstawie danych z badań klinicznych jest oparta na dwóch krótkoterminowych (24-godzinnych) badaniach klinicznych fazy 3 i jednym badaniu fazy 2A z grupą kontrolną przyjmującą placebo, obejmujących 524 dorosłych pacjentów z pobudzeniem związanym ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym.

W badaniach niezbyt często stwierdzano występowanie skurczu oskrzeli. Jednak w szczególnych badaniach klinicznych fazy I dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z astmą lub POChP skurcz oskrzeli występował często i wymagał leczenia krótko działającym beta-agonistą rozszerzającym oskrzela. W związku z tym produkt leczniczy ADASUVE jest przeciwwskazany u pacjentów z astmą, POChP lub inną czynną chorobą dróg oddechowych (patrz punkt 4.3).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem ADASUVE były zaburzenia smaku, uspokojenie/senność oraz zawroty głowy (zawroty głowy występowały częściej w grupie otrzymującej placebo niż w przypadku leczenia loksapiną).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo częste: uspokojenie/senność Częste: zawroty głowy Niezbyst częste: dystonia, dyskineza, rotacyjne ruchy gałki ocznej, drżenie, akatyzja/niepokój ruchowy
Zaburzenia naczyniowe Niezbyst częste: niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Częste: podrażnienie gardła Niezbyst częste: skurcz oskrzeli (w tym duszność)
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo częste: zaburzenia smaku Częste: suchota w ustach
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Częste: zmęczenie

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Skurcz oskrzeli

W krótkoterminowych (24-godzinnych) badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u leczonych produktem leczniczym ADASUVE pacjentów z pobudzeniem związanym ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym bez czynnej choroby dróg oddechowych skurcz oskrzeli i możliwe objawy skurczu oskrzeli (obejmujący świszczący oddech, duszności albo kaszel) były niezbyt częste. Jednak w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych u osób z łagodną lub umiarkowaną astmą bądź POChP o nasileniu od łagodnego do ciężkiego działanie niepożądane w postaci skurczu oskrzeli występowało bardzo często. Większość takich zdarzeń ujawniła się w ciągu 25 minut od podania leku, miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowała po inhalacji produktu rozszerzającego oskrzela.

Działania niepożądane obserwowane przy przewlekłym doustnym stosowaniu loksapiny

W wypadku przewlekłego doustnego stosowania loksapiny działania niepożądane obejmują uspokojenie, senność, objawy pozapiramidowe (np. drżenie, akatyzję, sztywność i dystonię), wpływ na układ krążenia (np. tachykardię, niedociśnienie, nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy i omdlenie), a także efekt cholinolityczny np. suchota oczu, niewyraźne widzenie i zatrzymanie moczu).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego ADASUVE.

Objawy

W razie przypadkowego przedawkowania objawy przedmiotowe i podmiotowe będą zależały od przyjętej dawki leku indywidualnej tolerancji pacjenta. W oparciu o działanie farmakologiczne

loksapiny można spodziewać się objawów klinicznych od łagodnej depresji OUN i układu krążenia do głębokiego niedociśnienia, depresji oddechowej i utraty przytomności (patrz punkt 4.4). Należy pamiętać o możliwości wystąpienia objawów pozapiramidowych i/lub napadów drgawkowych. Zgłaszano również niewydolność nerek po przedawkowaniu doustnej postaci loksapiny.

Leczenie

Leczenie przedawkowania ma zasadniczo charakter objawowy i podtrzymujący. W wypadku ciężkiego niedociśnienia można spodziewać się odpowiedzi na podanie noradrenaliny lub fenylefryny. Nie należy stosować adrenaliny, gdyż jej podanie u pacjenta z częściową blokadą adrenoreceptorów może jeszcze bardziej obniżyć ciśnienie krwi (patrz punkty 4.4 i 4.5). Ciężkie reakcje pozapiramidowe należy leczyć produktami leczniczymi przeciwcholinergicznymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona lub chlorowodorkiem difenhydraminy, a terapię przeciwdrgawkową należy rozpocząć zgodnie ze wskazaniami. Dodatkowe środki obejmują tlen i płyny podawane dożylnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AH01

Lecnicze działanie loksapiny występuje dzięki wysokiemu powinowactwu do antagonistycznych receptorów dopaminowych D2 i receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}. Loksapina przyłącza się do receptorów noradrenergicznych, histaminergicznych i cholinergicznych, a interakcja z tymi układami może wpływać na zakres jej działania farmakologicznego.

U kilku gatunków zwierząt zaobserwowano zmiany poziomu pobudliwości podkorowych obszarów hamujących związane z działaniem uspokajającym oraz tłumieniem agresywnych zachowań.

Skuteczność kliniczna

Do dwóch badań fazy 3 rekrutowano pacjentów z ostrym pobudzeniem o co najmniej umiarkowanym nasileniu [14 lub więcej w odniesieniu do składowej pobudzenia (PEC) w skali objawów pozytywnych i negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (słaba kontrola bodźców, napięcie, wrogie nastawienie, brak współpracy i pobudzenie)]. Do badania 004-301 włączano osoby z rozpoznaniem schizofrenii. Do badania 004-302 - z rozpoznaniem zaburzenia dwubiegunowego (trwającego epizodu manii lub mieszanego). U pacjentów rozpoznano długotrwałą chorobę psychiczną [wg. klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydanie 4 (DSM-IV)], którą zdiagnozowano co najmniej kilka lat wcześniej i leczono szpitalnie. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo, produkt ADASUVE 4,5 mg albo ADASUVE 9,1 mg.

Średnia wieku pacjentów poddanych randomizacji wynosiła 43,1 roku w badaniu 004-301 i 40,8 roku w badaniu 004-302; młodzi dorośli (w wieku 18–25 lat) stanowili w każdym z badań nieliczną grupę (7,3%). Kobiety w badaniu osób ze schizofrenią były w mniejszości (26,5%), w badaniu 004-302 około połowę pacjentów stanowili mężczyźni (49,7%). Około 35% pacjentów ze schizofrenią i około 13% pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym stosowało jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Palacze stanowili większość pacjentów w obu badaniach fazy 3, przy czym wśród pacjentów ze schizofrenią paliło 82% z nich, a wśród pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym — 74%.

Jeśli po upływie co najmniej 2 godzin od podania pierwszej dawki pobudzenie nie zmniejszyło się znacząco, podawano drugą dawkę. Trzecią dawkę podawano w razie potrzeby po co najmniej 4 godzinach od podania dawki 2. Lek stosowany doraźnie (lorazepam domięśniowo) podawano, jeśli było to konieczne z powodów medycznych. Pierwszorzędowym punktem końcowym była bezwzględna zmiana wartości PEC od stanu wyjściowego do uzyskanej 2 godziny po podaniu dawki 1. dla obu dawek produktu leczniczego ADASUVE w porównaniu z placebo. Inne punkty

końcowe obejmowały liczbę pacjentów, którzy na podstawie PEC i Clinical Global Impression — Improvement (CGI-I) odpowiedzieli na leczenie po 2 godzinach od podania dawki 1., a także całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie, którzy otrzymali 1, 2 lub 3 dawki badanego leku oraz otrzymali lub nie otrzymali leku stosowanego doraźnie. Za pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, uznano tych, u których całkowita wartość PEC zmniejszyła się w stosunku do stanu wyjściowego o $\geq 40\%$ lub którzy uzyskali wynik wg CGI-I wynoszący 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa).

Zmniejszenie pobudzenia było widoczne po 10 minutach od podania dawki 1., czyli w pierwszym punkcie czasowym, w którym dokonywano oceny, a także we wszystkich kolejnych ocenach dokonywanych w 24-godzinym okresie badania, w przypadku dawki 4,5 mg oraz 9,1 mg, zarówno u pacjentów ze schizofrenią, jak i pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym.

Badanie podgrup w ramach badanej populacji (wg wieku, rasy i płci) nie wykazało różnic w odpowiedzi pomiędzy tymi podgrupami.

Podstawowe wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Podstawowe wyniki głównych badań klinicznych skuteczności leku: porównanie produktów ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg oraz placebo

	Pacjenci w badaniu	004-301 Schizofrenia			004-302 Zaburzenie dwubiegunowe		
	Leczenie n	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Zmiana w skali PEC	Wartość wyjściowa	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Zmiana 2 h po podaniu	-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
Pacjenci z odp. wg skali PEC	30 min po podaniu	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	2 h po podaniu	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
Pacjenci z odp. wg skali CGI-I	Odsetek pacjentów z odp. w skali CGI-I	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Liczba potrzebnych dawek	Jedna	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Dwie	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Trzy	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Lek stosowany doraźnie	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

Pacjenci z odp. wg skali PEC = $\geq 40\%$ zmiany w porównaniu z wartością wyjściową PEC;

Pacjenci z odp. wg skali CGI-I = wynik 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa)

PBO = placebo SD = odchylenie standardowe

W pomocniczym badaniu fazy 2 z użyciem pojedynczej dawki leku, obejmującym 129 pacjentów ze schizofrenią oraz zaburzeniem schizoafektywnym zmiana wyniku w skali PEC po 2 godzinach wyniosła -5,0 w przypadku placebo, -6,7 dla produktu ADASUVE 4,5 mg oraz -8,6 (p < 0,001) dla produktu ADASUVE 9,1 mg. Lek stosowany doraźnie podano, odpowiednio, 32,6%, 11,1% i 14,6% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zniósł obowiązek przedłożenia wyników badań dotyczących leczenia schizofrenii produktem leczniczym ADASUVE w podgrupie dzieci i młodzieży w wieku od narodzin do 12 lat oraz zaburzenia dwubiegunowego w podgrupie w wieku od narodzin do 10 lat (informacje dotyczące stosowania leku u dzieci zawiera punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedłożenia wyników badań z użyciem produktu leczniczego ADASUVE w podgrupie dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 18 lat w leczeniu schizofrenii oraz w podgrupie w wieku od 10 do 18 lat w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych (informacje dotyczące stosowania leku u dzieci zawiera punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu produktu leczniczego ADASUVE nastąpiło szybkie wchłonięcie loksapiny z medianą czasu wystąpienia stężenia maksymalnego (T_{max}) wynoszącą 2 minuty. Ekspozycja na loksapinę w pierwszych 2 godzinach po podaniu (AUC_{0-2h} , miara wczesnej ekspozycji istotna dla początku działania leczniczego) wynosiła u zdrowych osób badanych 25,6 ng*h/ml dla dawki 4,5 mg oraz 66,7 ng*h/ml dla dawki 9,1 mg.

Parametry farmakokinetyczne loksapiny ustalono u osób objętych długotrwałą stałą terapią lekami przeciwpsychotycznymi po powtarzanym podaniu produktu leczniczego ADASUVE co 4 godziny w liczbie 3 dawek (wynoszących zarówno 4,5 mg, jak i 9,1 mg). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było podobne po pierwszej i trzeciej dawce produktu leczniczego ADASUVE, co wskazuje na minimalną akumulację leku podczas 4-godzinnej przerwy w dawkowaniu.

Dystrybucja

Loksapina jest szybko usuwana z osocza i przenika do tkanek. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach z użyciem doustnie podawanego produktu leczniczego sugerują, że początkowo jest on preferencyjnie przenoszony do płuc, mózgu, śledziony, serca i nerek. Loksapina w 96,6% wiąże się z ludzkimi białkami osocza.

Metabolizm

Loksapina jest metabolizowana w wątrobie z utworzeniem wielu różnych produktów. Główne szlaki metaboliczne leku obejmują hydroksylację do 8-OH-loksapiny i 7-OH-loksapiny, N-oksydację do N-tlenku loksapiny oraz demetylację do amoksapiny. W wypadku produktu leczniczego ADASUVE kolejność produktów metabolizmu stwierdzanych u ludzi (na podstawie ekspozycji układowej) przedstawia się następująco: 8-OH-loksapina >> N-tlenek loksapiny > 7-OH-loksapina > amoksapina, przy czym stężenie 8-OH-loksapiny w osoczu jest podobne do stężenia związku macierzystego. 8-OH-loksapina nie jest aktywna farmakologicznie względem receptora D2, natomiast rzadziej występujący metabolit, 7-OH-loksapina, wykazuje wysokie powinowactwo do tego typu receptorów.

Loksapina jest substratem dla kilku izoform cytochromu CYP450; badania *in vitro* wykazały, że 7-OH-loksapina powstaje głównie przy udziale izoenzymów CYP3A4 i 2D6, w powstawaniu 8-OH-loksapiny uczestniczy głównie izoforma CYP1A2, amoksapiny zaś głównie izoenzymy CYP3A4, 2C19 oraz 2C8, a N-tlenku loksapiny - FMO.

Zdolność loksapiny i produktów jej metabolizmu (amoksapiny, 7-OH-loksapiny, 8-OH-loksapiny oraz N-tlenku loksapiny) do hamowania metabolizmu leków z udziałem cytochromu P450 zbadano *in vitro* w przypadku izoform 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4. Nie zaobserwowano istotnego hamowania. Badania *in vitro* wykazują, że loksapina i 8-OH-loksapina nie są induktorami enzymów CYP 1A2, 2B6 ani 3A4 w stężeniach osiąganych w użyciu klinicznym. Dodatkowo, badania *in vitro* wykazują, że loksapina i 8-OH-loksapina nie są inhibitorami enzymów UGT, 1A1, 1A3, 1A4, 2B7 ani 2B15.

Eliminacja

Wydalanie loksapiny następuje głównie w ciągu pierwszych 24 godzin. Produkty metabolizmu są wydalone z moczem w postaci koniugatów lub z kałem w postaci wolnej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) wynosi od 6 do 8 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Średnie stężenie loksapiny w osoczu po podaniu produktu leczniczego ADASUVE było liniowe w zakresie dawek klinicznych. Parametry AUC_{0-2h} , AUC_{inf} oraz C_{max} rosły w sposób zależny od dawki.

Farmakokinetyka w populacjach specjalnych

Osoby palące

Populacyjna analiza farmakokinetyczna, w której porównano ekspozycję na lek u osób palących i niepalących, wykazała, że palenie, które powoduje aktywację cytochromu CYP1A2, miało minimalny wpływ na ekspozycję na produkt leczniczy ADASUVE. Nie zaleca się dostosowania wielkości dawki u pacjentów palących.

U palących kobiet ekspozycja (AUC_{inf}) na produkt leczniczy ADASUVE i aktywny produkt jego metabolizmu, 7-OH-loksapinę, jest niższa niż u kobiet niepalących (stosunek 7-OH-loksapina/loksapina wynosi odpowiednio 84% i 109%), co prawdopodobnie jest wywołane wyższym klirensem loksapiny u osób palących.

Demografia

Nie wystąpiły znaczące różnice w ekspozycji lub rozmieszczeniu loksapiny po podaniu produktu leczniczego ADASUVE ze względu na wiek, płeć, rasę, wagę lub wskaźnik masy ciała (BMI).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, z wyjątkiem zmian w tkankach narządów rozrodczych wynikających z szerokiego zakresu działania loksapiny. U ludzi znane są podobne zmiany, jak np. ginekomastia, ale występują one tylko po długotrwałym podawaniu leków wywołujących hiperprolaktynemię.

Po doustnym podaniu loksapiny samice szczurów nie rozmnażały się z powodu stale utrzymującego się okresu międzyrurowego. Badania rozwojowe zarodków i płodów oraz z okresu okołourodzeniowego wykazały oznaki opóźnienia w rozwoju (mniejsza masa ciała, opóźnione kostnienie, wodonercze, moczowód olbrzymi i/lub poszerzenie miedniczek nerkowych ze zmniejszeniem lub zanikiem brodawek nerkowych), a także zwiększenie liczby zgonów okołourodzeniowych i noworodków, których matkom (szczury) w trakcie ciąży podawano doustnie produkt leczniczy ADASUVE w dawkach niższych od maksymalnych zalecanych u człowieka, przeliczonych według wartości w mg/m^2 (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

W celu ochrony produktu przez światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do momentu używania.

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach termicznych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały inhalator (obudowa) jest odlany z poliwęglanu klasy medycznej. Każdy inhalator jest pakowany w szczelnie zamknięte, wielowarstwowe torebki (saszetki) z folii aluminiowej. Produkt ADASUVE 4,5 mg jest dostarczany w pudełku zawierającym 1 lub 5 inhalatorów jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/823/001 (5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADASUVE 9,1 mg, proszek do inhalacji, podzielony

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy jednodawkowy inhalator zawiera 10 mg loksapiny i dostarcza 9,1 mg loksapiny.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji, podzielony (proszek do inhalacji).

Inhalator: białe urządzenie zakończone z jednej strony ustnikiem, a z drugiej strony — wyciąganą końcówką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ADASUVE jest stosowany do szybkiego opanowywania stanów łagodnego lub umiarkowanego pobudzenia u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym. Natychmiast po złagodzeniu ostrych objawów pobudzenia pacjenci powinni otrzymać standardowe leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy ADASUVE należy podawać w warunkach medycznych pod bezpośrednim nadzorem personelu medycznego. Przez pierwszą godzinę po podaniu leku należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych skurczu oskrzeli każdej dawki eli.

Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu oddechowego (skurcz oskrzeli) należy zapewnić dostęp do rozszerzających oskrzela krótko działających beta-agonistów.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego ADASUVE to 9,1 mg. W razie potrzeby po 2 godzinach można podać drugą dawkę. Nie należy podawać więcej niż dwóch dawek.

Można podać mniejszą dawkę, wynoszącą 4,5 mg, jeśli uprzednio dawka 9,1 mg nie była dobrze tolerowana przez pacjenta lub jeśli lekarz uznał mniejszą dawkę za bardziej odpowiednią.

Osoby w podeszłym wieku starsze

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Brak dostępnych danych.

Upośledzenie czynności nerek i/lub wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby. Brak dostępnych danych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADASUVE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podawanie poprzez inhalację. Produkt jest zapakowany w szczelnie zamkniętą torebkę (saszetkę).

Produkt wyjmuje się z saszetki tuż przed użyciem. Po wyciągnięciu końcówki z inhalatora zapala się zielona lampka wskazująca, że produkt jest gotowy do użycia. (Uwaga: produkt należy zastosować w ciągu 15 minut od wyciągnięcia końcówki). W celu pobrania produktu leczniczego pacjent oddycha przez ustnik, wykonując równomierny, głęboki wdech. Po zainhalowaniu leku pacjent wyjmuje ustnik z ust i na krótko wstrzymuje oddech. Produkt leczniczy został podany, gdy zgaśnie zielone światło. Podczas użytkowania powierzchnia urządzenia może się nagrzewać. Jest to normalne zjawisko.

W celu uzyskania pełnej instrukcji stosowania produktu leczniczego ADASUVE należy zapoznać się z informacjami dla personelu medycznego w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na amoksapinę.

Pacjenci z ostrymi oznakami/objawami ze strony układu oddechowego (np. ze świszczącym oddechem) lub czynną chorobą dróg oddechowych [np. astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)] (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Trzeba prawidłowo stosować inhalator ADASUVE, aby pobrać pełną dawkę loksapiny. Personel medyczny powinien dopilnować, aby pacjent użył inhalatora we właściwy sposób.

Skuteczność produktu leczniczego ADASUVE może być ograniczona, jeśli pacjent jednocześnie otrzymuje inne produkty lecznicze, zwłaszcza inne leki przeciwpsychotyczne.

Skurcz oskrzeli

W badaniach klinicznych z użyciem placebo u osób z astmą lub POChP bardzo często obserwowano skurcz oskrzeli. Do jego wystąpienia dochodziło w ciągu 25 minut od podania leku. Dlatego w tym czasie należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących produkt leczniczy ADASUVE. Nie badano stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z innymi postaciami choroby płuc. Jeśli po podaniu produktu leczniczego ADASUVE wystąpi skurcz oskrzeli, pacjent może być leczony krótko działającymi beta-agonistami rozszerzającymi oskrzela, np. salbutamolem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Po podaniu produktu leczniczego ADASUVE zgłaszano skurcz oskrzeli, zwłaszcza u pacjentów z astmą lub POChP i zwykle do dochodziło do tego w ciągu 25 minut od podania leku (patrz punkt 4.8). Dlatego produkt leczniczy ADASUVE jest przeciwwskazany u pacjentów z astmą lub POChP, jak również u pacjentów z ostrymi oznakami lub objawami ze strony układu oddechowego (np. świszczący oddech) (patrz punkt 4.3). Nie badano produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z innymi postaciami choroby płuc. Zaleca się obserwowanie pacjentów przez pierwszą godzinę po podaniu produktu leczniczego ADASUVE pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych skurczu oskrzeli.

U pacjentów, u których może wystąpić skurcz oskrzeli, należy rozważyć leczenie krótko działającym beta-mimetykiem rozszerzającym oskrzela, np. salbutamolem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Produktu leczniczego ADASUVE nie należy podawać ponownie pacjentom, u których wystąpiły jakiegokolwiek oznaki/objawy ze strony układu oddechowego (patrz punkt 4.3).

Hipowentylacja

Z uwagi na pierwotne działanie loksapiny na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z upośledzeniem czynności oddechowej, np. u pacjentów z obniżoną czujnością lub depresją OUN wywołaną przez alkohol lub inne działające ośrodkowo produkty lecznicze, takie jak leki przeciwłękowe, większość leków przeciwpsychotycznych, leki nasenne, opiaty itp. (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Nie badano stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów w podeszłym wieku, także u tych z psychozą związaną z demencją. Badania kliniczne z użyciem zarówno nietypowych, jak i konwencjonalnych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych wykazały zwiększone ryzyko zgonu po podaniu tych leków pacjentom w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją w porównaniu z pacjentami, którym podano placebo. Produkt leczniczy ADASUVE nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

Objawy pozapiramidowe

Znanymi skutkami stosowania leków z grupy przeciwpsychotyków są objawy pozapiramidowe (w tym ostra dystonia). Produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z objawami pozapiramidowymi w wywiadzie.

Dyskineza późna

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinez późnych u pacjenta leczonego loksapiną, należy rozważyć przerwanie leczenia. Objawy te mogą czasowo pogłębić się lub wystąpić nawet po przerwaniu leczenia.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)

Klinicznymi objawami NMS są wysoka gorączka, sztywność mięśni oraz zmienione stany świadomości, oznaki niestabilności układu autonomicznego (nieregularne tętno lub niestabilne ciśnienie krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe oznaki mogą obejmować podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej, mioglobiniurę (rhabdmiolizę), a także ostrą niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na NMS lub wysoka gorączka bez widocznej przyczyny i bez dodatkowych objawów klinicznych NMS, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego ADASUVE.

Niedociśnienie

W krótkoterminowych (24-godzinnych) badaniach kontrolowanych placebo, u pobudzonych pacjentów po podaniu produktu leczniczego ADASUVE obserwowano łagodne niedociśnienie. Jeśli wymagane jest leczenie lekami wazopresyjnymi, preferowanymi lekami są noradrenalina lub fenylefryna. Nie należy stosować adrenaliny, gdyż stymulacja adrenoreceptorów beta może pogłębić niedociśnienie w warunkach częściowej blokady adrenoreceptorów alfa wywołanej przez loksapinę (patrz punkt 4.5).

Układ krążenia

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z uprzednio występującymi chorobami układu krążenia. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z rozpoznaniem choroby układu krążenia (zawał mięśnia sercowego lub niedokrwienne choroby serca, niewydolność serca albo zaburzenia przewodzenia w wywiadzie), choroby naczyń mózgowych lub dolegliwości zwiększających ryzyko wystąpienia niedociśnienia (odwodnienie, hipowolemia, a także leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi).

Odstęp QT

Podawanie pojedynczej i kolejnych dawek produktu leczniczego ADASUVE nie wydaje się być związane z istotnym klinicznie wydłużeniem odstępu QT. Należy jednak zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy ADASUVE jest podawany pacjentom z rozpoznaniem choroby układu krążenia lub wydłużenia odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także gdy jednocześnie stosuje się produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT. Nie jest znane ryzyko wydłużenia odstępu QT w wyniku interakcji z produktami leczniczymi, które powodują wydłużenie odstępu QT.

Napady padaczkowe/drgawki

Loksapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie, gdyż obniża ona próg drgawkowy. Zgłaszano napady padaczkowe u pacjentów przyjmujących loksapinę doustnie w dawkach o działaniu przeciwpsychotycznym. Napady mogą występować u pacjentów z padaczką, nawet pozostających na rutynowej podtrzymującej terapii przeciwdrgawkowej (patrz punkt 4.5).

Działanie przeciwcholinergiczne

Z uwagi na swoje działanie przeciwcholinergiczne produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą lub tendencją do zatrzymywania moczu, zwłaszcza w razie jednoczesnego podawania produktów leczniczych z grupy o działaniu przeciwcholinergicznym, stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona.

Zatrucie lub choroba fizyczna (delirium)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z pobudzeniem wywołanym zatruciem (upojeniem alkoholowym) lub chorobą fizyczną (delirium). Produkt leczniczy ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów nietrzeźwych lub w delirium (patrz punkt 4.5).

Poważne niepożądane reakcje skórne (SCAR)

W związku z produktami zawierającymi loksapinę zgłoszono reakcję na lek z wystąpieniem eozynofilii i objawów ogólnoustrojowych (DRESS), która może zagrażać życiu lub być śmiertelna. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych DRESS i ściśle obserwować pod kątem reakcji skórnych. Jeśli u pacjenta używającego loksapiny wystąpi DRESS, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia za pomocą produktów zawierających loksapinę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie benzodiazepin lub innych leków nasennych i uspokajających, bądź leków wywołujących depresję oddechową może być związane z nadmiernym uspokojeniem i depresją oddechową lub niewydolnością oddechową. Jeśli podczas stosowania loksapiny niezbędne jest leczenie benzodiazepinami, pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia nadmiernego uspokojenia lub niedociśnienia ortostatycznego.

W badaniu z jednoczesnym podawaniem wziewnym loksapiny i dożylnym lorazepamem w dawce 1 mg, nie wykazano znaczącego wpływu na częstość oddechu, saturację krwi, ciśnienie krwi czy częstość akcji serca, w porównaniu z podawaniem każdego z leków osobno. Nie badano stosowania lorazepamem w większych dawkach. Jednoczesne podawanie tych leków wykazało addytywne działanie sedatywne.

Wpływ produktu leczniczego ADASUVE na działanie innych produktów leczniczych

Loksapina nie powinna wywoływać klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi zarówno metabolizowanymi przez izoformy cytochromu P450 (CYP450) jak i ulegającymi glukuronidacji przez ludzką urydynotransferazę 5'-difosfoglukuronylową (UGTs).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania loksapiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powodującymi obniżenie progu drgawkowego, np. fenotiazynami lub butyrofenonami, kłozapiną, lekami trójpierścieniowymi lub selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), tramadolem, meflochiną (patrz punkt 4.4).

Badania *in vitro* wykazały, że loksapina nie jest substratem dla glikoproteiny P (P-gp), ale hamuje aktywność tego białka. Jednakże w stężeniach leczniczych lek ten nie powinien w stopniu istotnym klinicznie hamować transportu innych produktów leczniczych prowadzonego za pośrednictwem P-gp.

Z uwagi na pierwotne działanie loksapiny na OUN należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy ADASUVE w połączeniu z alkoholem lub innymi działającymi ośrodkowo produktami leczniczymi, takimi jak leki przeciwłękowe, większość leków przeciwpsychotycznych, leki nasenne, opiaty itp. Nie zbadano skutków stosowania loksapiny u pacjentów z zatruciem alkoholem lub innymi produktami leczniczymi (zarówno przepisаныmi przez lekarza, jak i stosowanymi nielegalnie). W skojarzeniu z innymi lekami wywołującymi depresję OUN loksapina może spowodować ciężką depresję oddechową (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego ADASUVE

Loksapina jest substratem dla monooksygenaz zawierających flawinę (FMO), a także kilku izoform cytochromu CYP450 (patrz punkt 5.2). W związku z tym ryzyko interakcji metabolicznych wywołanych wpływem leku na pojedynczy, konkretny izoenzym jest ograniczone. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze będące inhibitorami lub induktorami tych enzymów, zwłaszcza jeśli jednocześnie przyjmowany produkt leczniczy hamuje lub indukuje działanie kilku enzymów biorących udział w metabolizmie loksapiny. Takie produkty lecznicze mogą zmieniać skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ADASUVE w sposób nieprzewidywalny. W miarę możliwości należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów cytochromu CYP1A2 (np. fluwoksaminy, cyprofloksacyny, enoksacyny, propranololu i refekoksybu).

Adrenalina

Jednoczesne podawanie loksapiny i adrenaliny może powodować pogłębienie niedociśnienia (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U noworodków, które w trzecim trymestrze ciąży narażone były na powtarzające się dawki leków przeciwpsychotycznych, występuje ryzyko niepożądanych reakcji, w tym objawów pozapiramidowych i/lub objawów odstawienia, o różnym stopniu ciężkości i czasie trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, trudności w oddychaniu i zaburzeń odżywiania. W związku z tym należy rozważyć monitorowanie noworodków. Produkt leczniczy ADASUVE można stosować w trakcie ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Stopień wydalania loksapiny lub produktów jej metabolizmu z ludzkim mlekiem nie jest znany. Jednak wykazano loksapinę i produkty jej metabolizmu w mleku psów w okresie laktacji. Należy zalecić pacjentkom, aby nie karmiły piersią przez 48 godzin od podania loksapiny i aby usunęły mleko wytworzone w tym czasie.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu loksapiny na płodność u ludzi. Wiadomo, że długotrwałe stosowanie leków przeciwpsychotycznych u ludzi może prowadzić do utraty libido i zaniku miesiączki. U samic szczura zaobserwowano wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ADASUVE wywiera silny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z uwagi na jego potencjał uspokajający, wywoływanie senności, zmęczenia lub zawrotów głowy, pacjenci nie powinni obsługiwać niebezpiecznych urządzeń, w tym pojazdów silnikowych, aż do upewnienia się, że loksapina nie wpływa na nich niekorzystnie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena działań niepożądanych na podstawie danych z badań klinicznych jest oparta na dwóch krótkoterminowych (24-godzinnych) badaniach klinicznych fazy 3 i jednym badaniu fazy 2A z grupą kontrolną przyjmującą placebo, obejmujących 524 dorosłych pacjentów z pobudzeniem związanym ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym.

W badaniach niezbyt często stwierdzano występowanie skurczu oskrzeli. Jednak w szczególnych badaniach klinicznych fazy 1 dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z astmą lub POChP skurcz oskrzeli występował często i wymagał leczenia krótko działającym beta-agonistą rozszerzającym oskrzela. W związku z tym produkt leczniczy ADASUVE jest przeciwwskazany u pacjentów z astmą, POChP lub inną czynną chorobą dróg oddechowych (patrz punkt 4.3).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem ADASUVE były zaburzenia smaku, uspokojenie/senność oraz zawroty głowy (zawroty głowy występowały częściej w grupie otrzymującej placebo niż w przypadku leczenia loksapiną).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano według następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo częste: uspokojenie/senność Częste: zawroty głowy Niezbyst częste: dystonia, dyskineza, rotacyjne ruchy gałki ocznej, drżenie, akatyzja/niepokój ruchowy
Zaburzenia naczyniowe Niezbyst częste: niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Częste: podrażnienie gardła Niezbyst częste: skurcz oskrzeli (w tym duszność)
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo częste: zaburzenia smaku Częste: suchość w ustach
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Częste: zmęczenie

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Skurcz oskrzeli

W krótkoterminowych (24-godzinnych) badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u leczonych produktem leczniczym ADASUVE pacjentów z pobudzeniem związanym ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym bez czynnej choroby dróg oddechowych skurcz oskrzeli i możliwe objawy skurczu oskrzeli (obejmujący świszczący oddech, duszności albo kaszel) były niezbyst częste. Jednak w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, prowadzonych u osób z łagodną lub umiarkowaną astmą bądź POChP o nasileniu od łagodnego do ciężkiego działanie niepożądane w postaci skurczu oskrzeli występowało bardzo często. Większość takich zdarzeń ujawniła się w ciągu 25 minut od podania leku, miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowała po inhalacji produktu rozszerzającego oskrzela.

Działania niepożądane obserwowane przy przewlekłym doustnym stosowaniu loksapiny

W wypadku przewlekłego doustnego stosowania loksapiny działania niepożądane obejmują uspokojenie, senność, objawy pozapiramidowe (np. drżenie, akatyzję, sztywność i dystonię), wpływ na układ krążenia (np. tachykardię, niedociśnienie, nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy i omdlenie), a także efekt cholinolityczny np. suchość oczu, niewyraźne widzenie i zatrzymanie moczu).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego ADASUVE.

Objawy

W razie przypadkowego przedawkowania objawy przedmiotowe i podmiotowe będą zależały od przyjętej dawki leku indywidualnej tolerancji pacjenta. W oparciu o działanie farmakologiczne loksapiny można spodziewać się objawów klinicznych od łagodnej depresji OUN i układu krążenia do głębokiego niedociśnienia, depresji oddechowej i utraty przytomności (patrz punkt 4.4). Należy pamiętać o możliwości wystąpienia objawów pozapiramidowych i/lub napadów drgawkowych. Zgłaszano również niewydolność nerek po przedawkowaniu doustnej postaci loksapiny.

Leczenie

Leczenie przedawkowania ma zasadniczo charakter objawowy i podtrzymujący. W wypadku ciężkiego niedociśnienia można spodziewać się odpowiedzi na podanie noradrenaliny lub fenylefryny. Nie należy stosować adrenaliny, gdyż jej podanie u pacjenta z częściową blokadą adrenoreceptorów może jeszcze bardziej obniżyć ciśnienie krwi (patrz punkty 4.4 i 4.5). Ciężkie reakcje pozapiramidowe należy leczyć produktami leczniczymi przeciwocholinergicznymi stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona lub chlorowodorkiem difenhydraminy, a terapię przeciwdrgawkową należy rozpocząć zgodnie ze wskazaniami. Dodatkowe środki obejmują tlen i płyny podawane dożylnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AH01

Lecnicze działanie loksapiny występuje dzięki wysokiemu powinowactwu do antagonistycznych receptorów dopaminowych D2 i receptorów serotoninowych 5-HT_{2A}. Loksapina przyłącza się do receptorów noradrenergicznych, histaminergicznych i cholinergicznych, a interakcja z tymi układami może wpływać na zakres jej działania farmakologicznego.

U kilku gatunków zwierząt zaobserwowano zmiany poziomu pobudliwości podkorowych obszarów hamujących związane z działaniem uspokajającym oraz tłumieniem agresywnych zachowań.

Skuteczność kliniczna

Do dwóch badań fazy 3 rekrutowano pacjentów z ostrym pobudzeniem o co najmniej umiarkowanym nasileniu [14 lub więcej w odniesieniu do składowej pobudzenia (PEC) w skali objawów pozytywnych i negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (słaba kontrola bodźców, napięcie, wrogie nastawienie, brak współpracy i pobudzenie)]. Do badania 004-301 włączano osoby z rozpoznaniem schizofrenii. Do badania 004-302 - z rozpoznaniem zaburzenia dwubiegunowego (trwającego epizodu manii lub mieszanego). U pacjentów rozpoznano długotrwałą chorobę psychiczną [wg. klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydanie 4 (DSM-IV)], którą zdiagnozowano co najmniej kilka lat wcześniej i leczono szpitalnie. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo, produkt ADASUVE 4,5 mg albo ADASUVE 9,1 mg.

Średnia wieku pacjentów poddanych randomizacji wynosiła 43,1 roku w badaniu 004-301 i 40,8 roku w badaniu 004-302; młodzi dorośli (w wieku 18–25 lat) stanowili w każdym z badań nieliczną grupę (7,3%). Kobiety w badaniu osób ze schizofrenią były w mniejszości (26,5%), w badaniu 004-302 około połowę pacjentów stanowili mężczyźni (49,7%). Około 35% pacjentów ze schizofrenią i około 13% pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym stosowało jednocześnie leki przeciwpsychotyczne.

Palacze stanowili większość pacjentów w obu badaniach fazy 3, przy czym wśród pacjentów ze schizofrenią paliło 82% z nich, a wśród pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym — 74%.

Jeśli po upływie co najmniej 2 godzin od podania pierwszej dawki pobudzenie nie zmniejszyło się znacząco, podawano drugą dawkę. Trzecią dawkę podawano w razie potrzeby po co najmniej 4 godzinach od podania dawki 2. Lek stosowany doraźnie (lorazepam domięśniowo) podawano, jeśli było to konieczne z powodów medycznych. Pierwszorzędnym punktem końcowym była bezwzględna zmiana wartości PEC od stanu wyjściowego do uzyskanej 2 godziny po podaniu dawki 1. dla obu dawek produktu leczniczego ADASUVE w porównaniu z placebo. Inne punkty końcowe obejmowały liczbę pacjentów, którzy na podstawie PEC i Clinical Global Impression — Improvement (CGI-I) odpowiedzieli na leczenie po 2 godzinach od podania dawki 1., a także całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie, którzy otrzymali 1, 2 lub 3 dawki badanego leku oraz otrzymali lub nie otrzymali leku stosowanego doraźnie. Za pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, uznano tych, u których całkowita wartość PEC zmniejszyła się w stosunku do stanu wyjściowego o $\geq 40\%$ lub którzy uzyskali wynik wg CGI-I wynoszący 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa).

Zmniejszenie pobudzenia było widoczne po 10 minutach od podania dawki 1., czyli w pierwszym punkcie czasowym, w którym dokonywano oceny, a także we wszystkich kolejnych ocenach dokonywanych w 24-godzinny okres badania, w przypadku dawki 4,5 mg oraz 9,1 mg, zarówno u pacjentów ze schizofrenią, jak i pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym.

Badanie podgrup w ramach badanej populacji (wg wieku, rasy i płci) nie wykazało różnic w odpowiedzi pomiędzy tymi podgrupami.

Podstawowe wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Podstawowe wyniki głównych badań klinicznych skuteczności leku: porównanie produktów ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg oraz placebo

	Pacjenci w badaniu	004-301 Schizofrenia			004-302 Zaburzenie dwubiegunowe		
	Leczenie n	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104	9,1 mg 105
Zmiana w skali PEC	Wartość wyjściowa	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Zmiana 2 h po podaniu	-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
Pacjenci z odp. wg skali PEC	30 min po podaniu	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	2 h po podaniu	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
Pacjenci z odp. wg skali CGI-I	Odsetek pacjentów z odp. w skali CGI-I	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Liczba potrzebnych dawek	Jedna	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Dwie	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Trzy	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Lek stosowany doraźnie	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

Pacjenci z odp. wg skali PEC = $\geq 40\%$ zmiany w porównaniu z wartością wyjściową PEC;

Pacjenci z odp. wg skali CGI-I = wynik 1 (bardzo duża poprawa) lub 2 (duża poprawa)

PBO = placebo SD = odchylenie standardowe

W pomocniczym badaniu fazy 2 z użyciem pojedynczej dawki leku, obejmującym 129 pacjentów ze schizofrenią oraz zaburzeniem schizoafektywnym zmiana wyniku w skali PEC po 2 godzinach wyniosła -5,0 w przypadku placebo, -6,7 dla produktu ADASUVE 4,5 mg oraz -8,6 ($p < 0,001$) dla produktu ADASUVE 9,1 mg. Lek stosowany doraźnie podano, odpowiednio, 32,6%, 11,1% i 14,6% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zniósła obowiązek przedłożenia wyników badań dotyczących leczenia schizofrenii produktem leczniczym ADASUVE w podgrupie dzieci i młodzieży w wieku od narodzin do 12 lat oraz zaburzenia dwubiegunowego w podgrupie w wieku od narodzin do 10 lat (informacje dotyczące stosowania leku u dzieci zawiera punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedłożenia wyników badań z użyciem produktu leczniczego ADASUVE w podgrupie dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 18 lat w leczeniu schizofrenii oraz w podgrupie w wieku od 10 do 18 lat w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych (informacje dotyczące stosowania leku u dzieci zawiera punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu produktu leczniczego ADASUVE nastąpiło szybkie wchłonięcie loksapiny z medianą czasu wystąpienia stężenia maksymalnego (T_{max}) wynoszącą 2 minuty. Ekspozycja na loksapinę w pierwszych 2 godzinach po podaniu (AUC_{0-2h} , miara wczesnej ekspozycji istotna dla początku działania leczniczego) wynosiła u zdrowych osób badanych 25,6 ng*h/ml dla dawki 4,5 mg oraz 66,7 ng*h/ml dla dawki 9,1 mg.

Parametry farmakokinetyczne loksapiny ustalono u osób objętych długotrwałą stałą terapią lekami przeciwpsychotycznymi po powtarzanym podaniu produktu leczniczego ADASUVE co 4 godziny w liczbie 3 dawek (wynoszących zarówno 4,5 mg, jak i 9,1 mg). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było podobne po pierwszej i trzeciej dawce produktu leczniczego ADASUVE, co wskazuje na minimalną akumulację leku podczas 4-godzinnego odstępu w dawkowaniu.

Dystrybucja

Loksapina jest szybko usuwana z osocza i przenika do tkanek. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach z użyciem doustnie podawanego produktu leczniczego sugerują, że początkowo jest on preferencyjnie przenoszony do płuc, mózgu, śledziony, serca i nerek. Loksapina w 96,6% wiąże się z ludzkimi białkami osocza.

Metabolizm

Loksapina jest metabolizowana w wątrobie z utworzeniem wielu różnych produktów. Główne szlaki metaboliczne leku obejmują hydroksylację do 8-OH-loksapiny i 7-OH-loksapiny, N-oksydację do N-tlenku loksapiny oraz demetylację do amoksapiny. W wypadku produktu leczniczego ADASUVE kolejność produktów metabolizmu stwierdzanych u ludzi (na podstawie ekspozycji układowej) przedstawia się następująco: 8-OH-loksapina >> N-tlenek loksapiny > 7-OH-loksapina > amoksapina, przy czym stężenie 8-OH-loksapiny w osoczu jest podobne do stężenia związku macierzystego. 8-OH-loksapina nie jest aktywna farmakologicznie względem receptora D2, natomiast rzadziej występujący metabolit, 7-OH-loksapina, wykazuje wysokie powinowactwo do tego typu receptorów.

Loksapina jest substratem dla kilku izoform cytochromu CYP450; badania *in vitro* wykazały, że 7-OH-loksapina powstaje głównie przy udziale izoenzymów CYP3A4 i 2D6, w powstawaniu 8-OH-loksapiny uczestniczy głównie izoforma CYP1A2, amoksapiny zaś głównie izoenzymy CYP3A4, 2C19 oraz 2C8, a N-tlenku loksapiny - FMO.

Zdolność loksapiny i produktów jej metabolizmu (amoksapiny, 7-OH-loksapiny, 8-OH-loksapiny oraz N-tlenku loksapiny) do hamowania metabolizmu leków z udziałem cytochromu P450 zbadano *in vitro* w przypadku izoform 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4. Nie zaobserwowano istotnego hamowania. Badania *in vitro* wykazują, że loksapina i 8-OH-loksapina nie są induktorami enzymów CYP 1A2, 2B6 ani 3A4 w stężeniach osiąganych w użyciu klinicznym. Dodatkowo, badania *in vitro* wykazują, że loksapina i 8-OH-loksapina nie są inhibitorami enzymów UGT, 1A1, 1A3, 1A4, 2B7 ani 2B15.

Eliminacja

Wydalanie loksapiny następuje głównie w ciągu pierwszych 24 godzin. Produkty metabolizmu są wydalone z moczem w postaci koniugatów lub z kałem w postaci wolnej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) wynosi od 6 do 8 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Średnie stężenie loksapiny w osoczu po podaniu produktu leczniczego ADASUVE było liniowe w zakresie dawek klinicznych. Parametry AUC_{0-2h} , AUC_{inf} oraz C_{max} rosły w sposób zależny od dawki.

Farmakokinetyka w populacjach specjalnych

Osoby palące

Populacyjna analiza farmakokinetyczna, w której porównano ekspozycję na lek u osób palących i niepalących, wykazała, że palenie, które powoduje aktywację cytochromu CYP1A2, miało minimalny wpływ na ekspozycję na produkt leczniczy ADASUVE. Nie zaleca się dostosowania wielkości dawki u pacjentów palących.

U palących kobiet ekspozycja (AUC_{inf}) na produkt leczniczy ADASUVE i aktywny produkt jego metabolizmu, 7-OH-loksapinę, jest niższa niż u kobiet niepalących (stosunek 7-OH-loksapina/loksapina wynosi odpowiednio 84% i 109%), co prawdopodobnie jest wywołane wyższym klirensem loksapiny u osób palących.

Demografia

Nie wystąpiły znaczące różnice w ekspozycji lub rozmieszczeniu loksapiny po podaniu produktu leczniczego ADASUVE ze względu na wiek, płeć, rasę, wagę lub wskaźnik masy ciała (BMI).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, z wyjątkiem zmian w tkankach narządów rozrodczych wynikających z szerokiego zakresu działania loksapiny. U ludzi znane są podobne zmiany, jak np. ginekomastia, ale występują one tylko po długotrwałym podawaniu leków wywołujących hiperprolaktynemię.

Po doustnym podaniu loksapiny samice szczurów nie rozmnażały się z powodu stale utrzymującego się okresu międzyrurowego. Badania rozwojowe zarodków i płodów oraz z okresu okołourodzeniowego wykazały oznaki opóźnienia w rozwoju (mniejsza masa ciała, opóźnione kostnienie, wodonercze, moczowód olbrzymi i/lub poszerzenie miedniczek nerkowych ze zmniejszeniem lub zanikiem brodawek nerkowych), a także zwiększenie liczby zgonów okołourodzeniowych i noworodków, których matkom (szczury) w trakcie ciąży podawano doustnie produkt leczniczy ADASUVE w dawkach niższych od maksymalnych zalecanych u człowieka, przeliczonych według wartości w mg/m^2 (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

W celu ochrony produktu przez światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do momentu używania.

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach termicznych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały inhalator (obudowa) jest odlany z poliwęglanu klasy medycznej. Każdy inhalator jest pakowany w szczelnie zamknięte, wielowarstwowe torebki (saszetki) z folii aluminiowej. Produkt ADASUVE 9,1 mg jest dostarczany w pudełku zawierającym 1 lub 5 inhalatorów jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/823/002 (5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny uzgodni z właściwym organem krajowym uruchomienie programu edukacyjnego.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby po przeprowadzeniu dyskusji i uzgodnień z właściwymi organami krajowymi poszczególnych państw członkowskich, w których lek ADASUVE jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy mieliby stosować lek ADASUVE, otrzymali pakiet informacji zawierający:

- charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), ulotkę dla pacjenta oraz oznakowania opakowania;
- materiały edukacyjne dla personelu medycznego.

Podstawowe elementy, które muszą zostać zawarte w materiałach edukacyjnych:

- Informacje dotyczące produktu leczniczego ADASUVE, w tym wskazania zatwierdzone zgodnie z ChPL:

“Produkt leczniczy ADASUVE jest wskazany do szybkiego opanowywania stanów łagodnego lub umiarkowanego pobudzenia u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym. Natychmiast po złagodzeniu ostrych objawów pobudzenia pacjenci powinni otrzymać standardowe leczenie”.

- Szczegółowy opis procedur podawania produktu leczniczego ADASUVE:

Produkt leczniczy ADASUVE należy podawać w warunkach medycznych pod nadzorem personelu medycznego.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego ADASUVE wynosi 9,1 mg. W razie potrzeby drugą dawkę można podać po 2 godzinach. Nie należy podawać więcej niż dwie dawki.

- Przygotowanie pacjenta do procedury i późniejsze monitorowanie:

Przez pierwszą godzinę po podaniu leku należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych skurczu oskrzeli.

- Postępowanie w przypadku wczesnych oznak i objawów skurczu oskrzeli:

Krótko działające leczenie beta-agonistyczne rozszerzające oskrzela powinno być stosowane w leczeniu możliwych ciężkich działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

- Przed podaniem produktu leczniczego ADASUVE:

Nie należy stosować produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z czynną chorobą dróg oddechowych, takich jak pacjenci z astmą lub POChP.

Nie należy stosować produktu leczniczego ADASUVE u pacjentów z ostrymi objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi ze strony układu oddechowego.

Należy zachować ostrożność, jeśli produkt leczniczy ADASUVE jest podawany pacjentom z rozpoznaniem choroby układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także wtedy, gdy jednocześnie stosuje się produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADASUVE 4,5 mg, proszek do inhalacji, podzielony
loksapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy inhalator dostarcza 4,5 mg loksapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, podzielony

1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę

5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podawanie poprzez inhalację.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Niniejszy produkt jest zapakowany w saszetkę i powinien w niej pozostawać do momentu użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

W celu ochrony produktu przez światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do chwili użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/823/001 (5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADASUVE 4,5 mg, proszek do inhalacji
loksapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy inhalator dostarcza 4,5 mg loksapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

Jeden inhalator zawierający pojedynczą dawkę leku

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wewnątrz znajdują się wskazówki dotyczące stosowania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podawanie poprzez inhalację.

Wskazówki dotyczące stosowania.

Przed podaniem leku ADASUVE należy zapoznać się z 5 poniższymi punktami:

1. Otworzyć saszetkę. Nie otwierać saszetki z większym wyprzedzeniem czasowym.

Rozerwać foliową saszetkę i wyjąć inhalator z opakowania.



2. Wyciągnąć końcówkę. Mocno pociągnąć plastikową końcówkę z tyłu inhalatora. Zapali się zielona lampka wskazująca, że inhalator jest gotowy do użycia.



Aby zapobiec automatycznej dezaktywacji inhalatora, należy użyć go w ciągu 15 minut od wyciągnięcia końcówki (lub dopóki świeci się zielona lampka).

Polecić pacjentowi:

3. Wykonać wydech. Trzymając inhalator z dala od ust wykonać pełny wydech w celu opróżnienia płuc.



4. Wykonać wdech. Wykonać równomierny, głęboki wdech przez ustnik.

WAŻNE: upewnić się, że zielona lampka zgasła po wykonaniu wdechu przez pacjenta.



5. Wstrzymać oddech. Wyjąć ustnik z ust i na krótko wstrzymać oddech.



Uwaga: jeśli zielona lampka nadal się świeci po wykonaniu wdechu, polecić pacjentowi powtórzenie czynności z punktów od 3 do 5.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować u pacjentów z astmą lub POChP, albo ostrymi objawami związanymi z układem oddechowym

Z uwagi na możliwość wystąpienia skurczu oskrzeli dostępne powinny być leki rozszerzające oskrzela z grupy krótko działających beta-agonistów.

W czasie pierwszej godziny po podaniu leku należy obserwować pacjentów pod kątem objawów skurczu oskrzeli.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

W celu ochrony produktu przez światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do momentu używania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/823/001 (5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku)
EU/1/13/823/003 (1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OBUDOWA URZĄDZENIA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADASUVE 4,5 mg, proszek do inhalacji
loksapina

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4,5 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADASUVE 9,1 mg, proszek do inhalacji, podzielony
loksapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy inhalator dostarcza 9,1 mg loksapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, podzielony

1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę

5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podawanie poprzez inhalację.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Niniejszy produkt jest zapakowany w saszetkę i powinien w niej pozostawać do momentu użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

W celu ochrony produktu przez światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do chwili użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/823/002 (5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADASUVE 9,1 mg, proszek do inhalacji
loksapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy inhalator dostarcza 9,1 mg loksapiny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

Jeden inhalator zawierający pojedynczą dawkę leku

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wewnątrz znajdują się wskazówki dotyczące stosowania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podawanie poprzez inhalację.

Wskazówki dotyczące stosowania.

Przed podaniem leku ADASUVE należy zapoznać się z 5 poniższymi punktami:

1. Otworzyć saszetkę. Nie otwierać saszetki z większym wyprzedzeniem czasowym.

Rozerwać foliową saszetkę i wyjąć inhalator z opakowania.



2. Wyciągnąć końcówkę. Mocno pociągnąć plastikową końcówkę z tyłu inhalatora. Zapali się zielona lampka wskazująca, że inhalator jest gotowy do użycia.



Aby zapobiec automatycznej dezaktywacji inhalatora, należy użyć go w ciągu 15 minut od wyciągnięcia końcówki (lub dopóki świeci się zielona lampka).

Polecić pacjentowi:

3. Wykonać wydech. Trzymając inhalator z dala od ust wykonać pełny wydech w celu opróżnienia płuc.

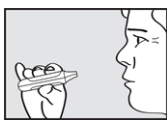


4. Wykonać wdech. Wykonać równomierny, głęboki wdech przez ustnik.

WAŻNE: upewnić się, że zielona lampka zgasła po wykonaniu wdechu przez pacjenta.



5. Wstrzymać oddech. Wyjąć ustnik z ust i na krótko wstrzymać oddech.



Uwaga: jeśli zielona lampka nadal się świeci po wykonaniu wdechu, polecić pacjentowi powtórzenie czynności z punktów od 3 do 5.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie stosować u pacjentów z astmą lub POChP, albo ostrymi objawami związanymi z układem oddechowym

Z uwagi na możliwość wystąpienia skurczu oskrzeli dostępne powinny być leki rozszerzające oskrzela z grupy krótko działających beta-agonistów.

W czasie pierwszej godziny po podaniu leku należy obserwować pacjentów pod kątem objawów skurczu oskrzeli.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

W celu ochrony produktu przed światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do momentu używania.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/823/002 (5 inhalatorów zawierających pojedynczą dawkę leku)
EU/1/13/823/004 (1 inhalator zawierający pojedynczą dawkę)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

OBUDOWA URZĄDZENIA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADASUVE 9,1 mg, proszek do inhalacji
loksapina

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

9,1 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ADASUVE 4,5 mg, proszek do inhalacji, podzielony loksapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki. Dotyczy to również działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADASUVE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ADASUVE
3. Jak przyjmować lek ADASUVE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADASUVE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADASUVE i w jakim celu się go stosuje

Lek ADASUVE zawiera substancję czynną loksapinę, należącą do leków przeciwpsychotycznych. Lek ADASUVE działa poprzez blokowanie pewnych związków chemicznych w mózgu (neuroprekaźników), takich jak dopamina i serotonina, co skutkuje uspokojeniem i złagodzeniem agresywnych zachowań.

Lek ADASUVE jest stosowany w leczeniu stanów łagodnego lub umiarkowanego pobudzenia, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym. Są to choroby charakteryzujące się objawami, takimi jak:

- (schizofrenia) słyszenie, widzenie lub wyczuwanie nieistniejących rzeczy, podejrzliwość, nieuzasadnione, błędne przekonania, niespójne wypowiedzi i zachowanie oraz ośpienie emocjonalne. Ludzie z tą dolegliwością mogą również odczuwać depresję, poczucie winy, lęk lub napięcie;
- (zaburzenie dwubiegunowe, mania) uczucie euforii, nadmiar energii, zmniejszone zapotrzebowanie na sen, szybkie wypowiedzianie się, duża liczba nowych pomysłów, a czasami znaczna drażliwość.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ADASUVE

Kiedy nie przyjmować leku ADASUVE

- Jeśli pacjent ma uczulenie na loksapinę lub amoksapinę;
- Jeśli u pacjenta występuje świszczący oddech lub duszność;
- Jeśli pacjent ma problemy z płucami, takie jak astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (lekarz może nazywać ją „POCHP”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku ADASUVE lekarz lub pielęgniarka porozmawiają z pacjentem i oceniają, czy w danym przypadku lek ten powinien być stosowany.

- Lek ADASUVE może powodować zwężenie dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) i wywoływać świszczący oddech, kaszel i uczucie ucisku w klatce piersiowej lub duszność. Zazwyczaj może to nastąpić w ciągu 25 minut od użycia.
- Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) jest zespołem objawów, jakie mogą wystąpić w wypadku przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, w tym także leku ADASUVE. Objawami tymi mogą być wysoka gorączka, sztywność mięśni, nieregularna lub wysoka częstotliwość uderzeń serca lub nieregularne tętno. NMS może prowadzić do śmierci. Jeśli wystąpi NMS, nie należy stosować ponownie leku ADASUVE.
- Leki przeciwpsychotyczne, takie jak ADASUVE, mogą wywoływać niekontrolowane ruchy, w tym robienie min, wytykanie języka, mlaskanie lub wykrzywanie ust, szybkie mruganie powiekami, a także gwałtowne ruchy nóg, rąk bądź palców. W takich przypadkach może zająć konieczność przerwania leczenia lekiem ADASUVE.
- Lek ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u nietrzeźwych pacjentów lub w delirium.
- W związku z leczeniem loksapiną zgłoszono poważne reakcje skórne obejmujące reakcję na lek z wystąpieniem eozynofilii i objawów ogólnoustrojowych (DRESS). Należy skontaktować się z lekarzem natychmiast po zauważeniu wszelkich następujących objawów po użyciu ADASUVE: rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ADASUVE należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o:

- występujących obecnie lub w przeszłości problemach z oddychaniem, takich jak astma lub inne przewlekłe choroby płuc, np. zapalenie oskrzeli czy rozedma;
- występujących obecnie lub w przeszłości problemach z sercem lub o udarze;
- występującym obecnie lub w przeszłości niskim lub wysokim ciśnieniu krwi;
- występujących obecnie lub w przeszłości napadach padaczkowych (drgawkach);
- występującej obecnie lub w przeszłości jaskrze (podwyższonym ciśnieniu w oku);
- występującym obecnie lub w przeszłości zatrzymaniu moczu (niepełnym opróżnianiu pęcherza);
- wcześniejszym stosowaniu leku ADASUVE, co wywołało objawy świszczącego oddechu lub duszności;
- występujących kiedykolwiek niekontrolowanych ruchach mięśni lub oczu, braku koordynacji, utrzymującym się skurczu mięśni, a także niepokoju ruchowym lub niezdolności do siedzenia w bezruchu;
- u osoby w podeszłym wieku: występowaniu demencji (utruty pamięci i innych zdolności umysłowych);
- wystąpieniu kiedykolwiek po użyciu loksapiny rozległej wysypki, wysokiej temperatury ciała i powiększonych węzłów chłonnych.

Dzieci i młodzież

Lek ADASUVE nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i lek ADASUVE

Należy poinformować lekarza o niedawnym lub możliwym stosowaniu innych leków, w tym:

- adrenaliny;
- leków na problemy z oddychaniem;
- leków mogących zwiększyć ryzyko napadów padaczkowych [np. klozapiny, leków trójpierścieniowych lub selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), tramadolu, meflochiny];
- leków na chorobę Parkinsona;
- lorazepamu lub innych leków działających ośrodkowo (stosowanych w leczeniu lęku, depresji, bólu lub pomagających w zasypianiu) bądź wszelkich innych leków powodujących senność;
- narkotyków;

- leków takich jak fluwoksamina, propranolol i enoksacyna oraz innych leków hamujących enzym wątrobowy zwany „CYP450 1A2”;
- leków na schizofrenię, depresję lub łagodzących ból, gdyż mogą one zwiększać ryzyko napadów padaczkowych.

Stosowanie leku ADASUVE wraz z adrenaliną może powodować spadek ciśnienia krwi.

Lek ADASUVE z alkoholem

Ponieważ lek ADASUVE wpływa na układ nerwowy, w czasie jego stosowania należy unikać spożywania alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Pacjentki nie powinny karmić piersią przez 48 godzin od przyjęcia leku ADASUVE i powinny odciągnąć i usunąć mleko wyprodukowane w tym czasie.

U noworodków, których matki wielokrotnie stosowały leki przeciwpsychotyczne w ciągu ostatnich trzech miesięcy ciąży, mogą występować następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i/lub osłabienie, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem i trudności z pobieraniem pokarmu. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów u dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leku ADASUVE nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń lub maszyn do czasu, gdy znane będzie działanie leku na pacjenta, gdyż działaniami niepożądanymi mogą być zawroty głowy, uspokojenie i senność.

3. Jak przyjmować lek ADASUVE

Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Zalecana dawka początkowa leku to 9,1 mg. Po 2 godzinach lekarz może przepisać drugą dawkę leku po dokładnym rozważeniu stanu pacjenta, a także może zmniejszyć dawkę do 4,5 mg, jeśli jego zdaniem będzie ona bardziej odpowiednia w danym przypadku.

Lek ADASUVE zostanie podany pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Lek ADASUVE jest przeznaczony do inhalacji. Po przygotowaniu inhalatora przez lekarza lub pielęgniarkę, pacjent zostanie poproszony o wzięcie urządzenia do ręki, wykonanie wydechu, umieszczenie ustnika w ustach, wykonanie wdechu przez urządzenie uwalniające lek i krótkie wstrzymanie oddechu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku ADASUVE

W wypadku wrażenia, iż podana została większa dawka leku ADASUVE, niż to konieczne, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. U pacjenta, który otrzymał więcej leku ADASUVE niż to konieczne, mogą wystąpić następujące objawy: krańcowe zmęczenie lub senność, kłopoty z oddychaniem, niskie ciśnienie krwi, podrażnienie gardła lub nieprzyjemny smak w ustach, niekontrolowane ruchy mięśni lub oczu.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy poinformować lekarza i przerwać stosowanie leku:

- objawy związane z oddychaniem, takie jak świszczący oddech, kaszel, duszności lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, co może wskazywać na podrażnienie dróg oddechowych przez lek (zdarza się niezbyt często, chyba że pacjent cierpi na astmę lub POChP);
- zawroty głowy lub omdlenia, co może oznaczać obniżenie ciśnienia krwi przez lek (zdarza się niezbyt często);
- pogłębienie pobudzenia lub dezorientację, zwłaszcza w połączeniu z gorączką lub sztywnością mięśni (zdarza się rzadko). Objawy te mogą być związane z poważną chorobą nazywaną złośliwym zespołem neuroleptycznym (NMS).

Należy również porozmawiać z lekarzem, jeśli pojawią się którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, które mogą występować także po przyjęciu innych postaci tego leku:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10): nieprzyjemny smak w ustach lub senność.

Częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 10): zawroty głowy, podrażnienie gardła, suchość w ustach lub zmęczenie.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 100): niekontrolowane ruchy mięśni lub oczu, brak koordynacji, utrzymujący się skurcz mięśni, a także niepokój ruchowy lub niezdolność do siedzenia w bezruchu.

Dodatkowe działania niepożądane, które mają związek z długotrwałym stosowaniem doustnej postaci loksapiny i mogą odnosić się do leku ADASUVE, obejmują: omdlenia przy wstawianiu, zwiększona częstość uderzeń serca, podwyższone ciśnienie krwi, niewyraźne widzenie, suchość oczu i zmniejszone oddawanie moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).^{*} Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADASUVE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku ADASUVE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

W celu ochrony produktu przed światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do momentu używania.

Nie stosować leku ADASUVE w razie otwarcia lub rozerwania saszetki, a także oznak fizycznego uszkodzenia leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADASUVE?

Substancją czynną leku jest loksapina. Inhalator z pojedynczą dawką leku zawiera 5 mg loksapiny, przy czym dostępne jest 4,5 mg loksapiny.

Jak wygląda lek ADASUVE i co zawiera opakowanie

Lek ADASUVE 4,5 mg, proszek do inhalacji podzielony, zawiera pojedynczą dawkę leku w jednorazowym, wykonanym z białego plastiku inhalatorze zawierającym loksapinę. Każdy inhalator jest zapakowany w szczelną saszetkę foliową. Lek ADASUVE 4,5 mg jest dostarczany w pudełku zawierającym 1 lub 5 inhalatorów jednodawkowych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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.

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Τηλ: +30 210 52 81 700

Tel: +43 1 5037244-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Sverige

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

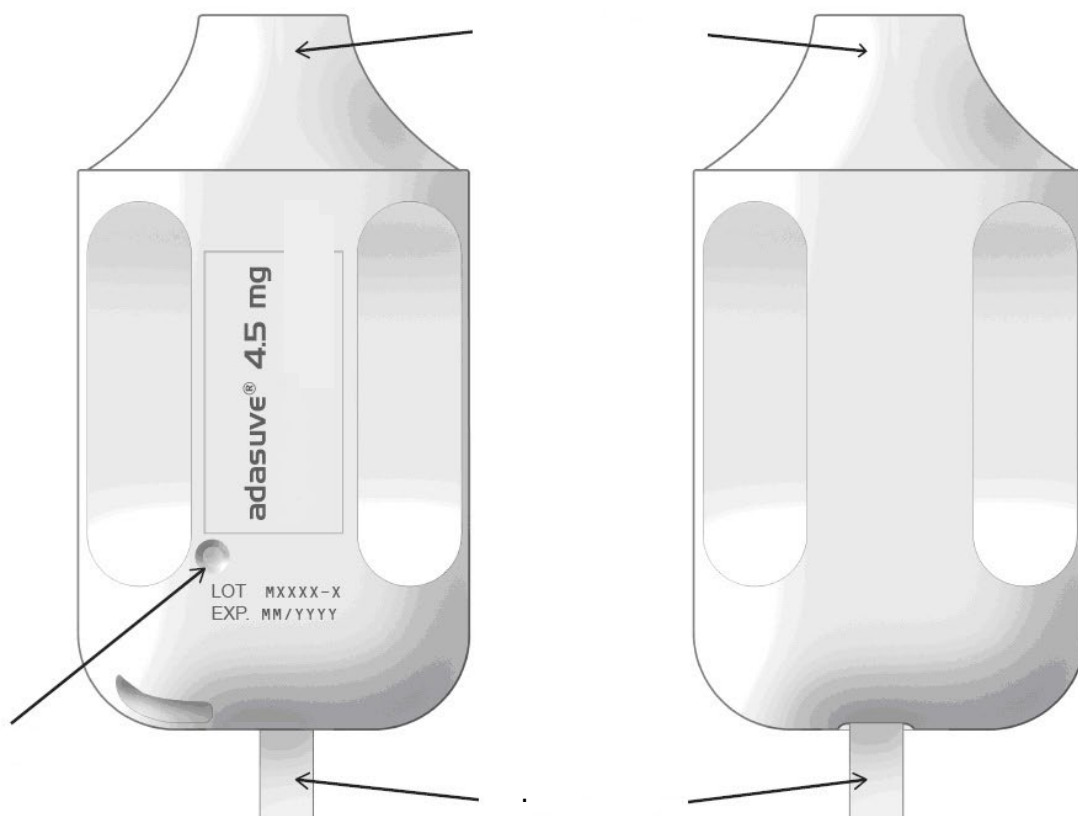
Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed użyciem przeczytać wszystkie instrukcje. Więcej informacji można znaleźć w ChPL.

Ważne informacje dotyczące leku ADASUVE: poniższe ilustracje przedstawiają ważne cechy produktu ADASUVE.



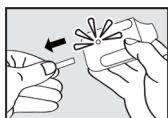
- Lek ADASUVE jest zapakowany w saszetkę.
 - Po wyjęciu leku z saszetki lampka wskaźnikowa jest zgaszona.
 - Lampka wskaźnikowa zapala się (na zielono) po wyciągnięciu końcówki. Inhalator jest wtedy gotowy do użycia.
 - Lampka inhalatora automatycznie gaśnie, gdy lek zostanie uwolniony w czasie inhalacji.
- Przed podaniem leku ADASUVE należy zapoznać się z 5 poniższymi punktami.



1. Otworzyć saszetkę.

Otwierać saszetkę dopiero bezpośrednio przed użyciem leku.

Rozerwać foliową saszetkę i wyjąć inhalator z opakowania.

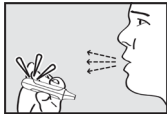


2. Wyciągnąć końcówkę.

Mocno pociągnąć plastikową końcówkę z tyłu inhalatora. Zapali się zielona lampka wskazująca, że inhalator jest gotowy do użycia.

Aby zapobiec automatycznej dezaktywacji inhalatora, należy użyć go w ciągu 15 minut od wyciągnięcia końcówki (lub w czasie, gdy świeci się zielona lampka).

Polecić pacjentowi:



3. Wykonać wydech.

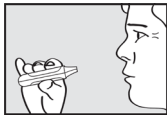
Przytrzymać inhalator z dala od ust i wykonać pełny wydech w celu opróżnienia płuc.



4. Wykonać wdech.

Wykonać równomierny, głęboki wdech przez ustnik.

WAŻNE: upewnić się, że po wykonaniu wdechu przez pacjenta zielona lampka zgasła.



5. Wstrzymać oddech.

Wyjąć ustnik z ust i na krótko wstrzymać oddech.

UWAGA: jeśli zielona lampka świeci się nadal po wykonaniu wdechu przez pacjenta, polecić powtórzenie czynności z punktów od 3 do 5.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ADASUVE 9,1 mg, proszek do inhalacji, podzielony loksapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki. Dotyczy to również działań niepożądanych niewymienionych w tej ulotce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADASUVE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ADASUVE
3. Jak przyjmować lek ADASUVE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADASUVE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADASUVE i w jakim celu się go stosuje

Lek ADASUVE zawiera substancję czynną loksapinę, należącą do leków przeciwpsychotycznych. Lek ADASUVE działa poprzez blokowanie pewnych związków chemicznych w mózgu (neuroprzekaźników), takich jak dopamina i serotonina, co skutkuje uspokojeniem i złagodzeniem agresywnych zachowań.

Lek ADASUVE jest stosowany w leczeniu stanów łagodnego lub umiarkowanego pobudzenia, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem dwubiegunowym. Są to choroby charakteryzujące się objawami, takimi jak:

- (schizofrenia) słyszenie, widzenie lub wyczuwanie nieistniejących rzeczy, podejrzliwość, nieuzasadnione, błędne przekonania, niespójne wypowiedzi i zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Ludzie z tą dolegliwością mogą również odczuwać depresję, poczucie winy, lęk lub napięcie;
- (zaburzenie dwubiegunowe, mania) uczucie euforii, nadmiar energii, zmniejszone zapotrzebowanie na sen, szybkie wypowiadanie się, duża liczba nowych pomysłów, a czasami znaczna drażliwość.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ADASUVE

Kiedy nie przyjmować leku ADASUVE

- Jeśli pacjent ma uczulenie na loksapinę lub amoksapinę;
- Jeśli u pacjenta występuje świszczący oddech lub duszność;
- Jeśli pacjent ma problemy z płucami, takie jak astma lub przewlekła obturacyjna choroba płuc (lekarz może nazywać ją „POCHP”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed podaniem leku ADASUVE lekarz lub pielęgniarka porozmawiają z pacjentem i oceniają, czy w danym przypadku lek ten powinien być stosowany.

- Lek ADASUVE może powodować zwężenie dróg oddechowych (skurcz oskrzeli) i wywoływać świszczący oddech, kaszel i uczucie ucisku w klatce piersiowej lub duszność. Zazwyczaj może to nastąpić w ciągu 25 minut od użycia.
- Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS) jest zespołem objawów, jakie mogą wystąpić w wypadku przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, w tym także leku ADASUVE. Objawami tymi mogą być wysoka gorączka, sztywność mięśni, nieregularna lub wysoka częstotliwość uderzeń serca lub nieregularne tętno. NMS może prowadzić do śmierci. Jeśli wystąpi NMS, nie należy stosować ponownie leku ADASUVE.
- Leki przeciwpsychotyczne, takie jak ADASUVE, mogą wywoływać niekontrolowane ruchy, w tym robienie min, wytykanie języka, mlaskanie lub wykrzywanie ust, szybkie mruganie powiekami, a także gwałtowne ruchy nóg, rąk bądź palców. W takich przypadkach może zająć konieczność przerwania leczenia lekiem ADASUVE.
- Lek ADASUVE powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u nietrzeźwych pacjentów lub w delirium.
- W związku z leczeniem loksapiną zgłoszono poważne reakcje skórne obejmujące reakcję na lek z wystąpieniem eozynofilii i objawów ogólnoustrojowych (DRESS). Należy skontaktować się z lekarzem natychmiast po zauważeniu wszelkich następujących objawów po użyciu ADASUVE: rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem ADASUVE należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o:

- występujących obecnie lub w przeszłości problemach z oddychaniem, takich jak astma lub inne przewlekłe choroby płuc, np. zapalenie oskrzeli czy rozedma;
- występujących obecnie lub w przeszłości problemach z sercem lub o udarze;
- występującym obecnie lub w przeszłości niskim lub wysokim ciśnieniu krwi;
- występujących obecnie lub w przeszłości napadach padaczkowych (drgawkach);
- występującej obecnie lub w przeszłości jaskrze (podwyższonym ciśnieniu w oku);
- występującym obecnie lub w przeszłości zatrzymaniu moczu (niepełnym opróżnianiu pęcherza);
- wcześniejszym stosowaniu leku ADASUVE, co wywołało objawy świszczącego oddechu lub duszności;
- występujących kiedykolwiek niekontrolowanych ruchach mięśni lub oczu, braku koordynacji, utrzymującym się skurczu mięśni, a także niepokoju ruchowym lub niezdolności do siedzenia w bezruchu;
- u osoby w podeszłym wieku: występowaniu demencji (utruty pamięci i innych zdolności umysłowych);
- wystąpieniu kiedykolwiek po użyciu loksapiny rozległej wysypki, wysokiej temperatury ciała i powiększonych węzłów chłonnych.

Dzieci i młodzież

Lek ADASUVE nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i lek ADASUVE

Należy poinformować lekarza o niedawnym lub możliwym stosowaniu innych leków, w tym:

- adrenaliny;
- leków na problemy z oddychaniem;
- leków mogących zwiększyć ryzyko napadów padaczkowych [np. klozapiny, leków trójpierścieniowych lub selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), tramadolu, meflochiny];
- leków na chorobę Parkinsona;
- lorazepamu lub innych leków działających ośrodkowo (stosowanych w leczeniu lęku, depresji, bólu lub pomagających w zasypianiu) bądź wszelkich innych leków powodujących senność;
- narkotyków;

- leków takich jak fluwoksamina, propranolol i enoksacyna oraz innych leków hamujących enzym wątrobowy zwany „CYP450 1A2”;
- leków na schizofrenię, depresję lub łagodzących ból, gdyż mogą one zwiększać ryzyko napadów padaczkowych.

Stosowanie leku ADASUVE wraz z adrenaliną może powodować spadek ciśnienia krwi.

Lek ADASUVE z alkoholem

Ponieważ lek ADASUVE wpływa na układ nerwowy, w czasie jego stosowania należy unikać spożywania alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Pacjentki nie powinny karmić piersią przez 48 godzin od przyjęcia leku ADASUVE i powinny odciągnąć i usunąć mleko wyprodukowane w tym czasie.

U noworodków, których matki wielokrotnie stosowały leki przeciwpowietrzotyczne w ciągu ostatnich trzech miesięcy ciąży, mogą występować następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i/lub osłabienie, senność, pobudzenie, problemy z oddychaniem i trudności z pobieraniem pokarmu. W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów u dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Po przyjęciu leku ADASUVE nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń lub maszyn do czasu, gdy znane będzie działanie leku na pacjenta, gdyż działaniami niepożądanymi mogą być zawroty głowy, uspokojenie i senność.

3. Jak przyjmować lek ADASUVE

Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Zalecana dawka początkowa leku to 9,1 mg. Po 2 godzinach lekarz może przepisać drugą dawkę leku po dokładnym rozważeniu stanu pacjenta, a także może zmniejszyć dawkę do 4,5 mg, jeśli jego zdaniem będzie ona bardziej odpowiednia w danym przypadku.

Lek ADASUVE zostanie podany pod nadzorem lekarza lub pielęgniarki.

Lek ADASUVE jest przeznaczony do inhalacji. Po przygotowaniu inhalatora przez lekarza lub pielęgniarkę, pacjent zostanie poproszony o wzięcie urządzenia do ręki, wykonanie wydechu, umieszczenie ustnika w ustach, wykonanie wdechu przez urządzenie uwalniające lek i krótkie wstrzymanie oddechu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku ADASUVE

W wypadku wrażenia, iż podana została większa dawka leku ADASUVE, niż to konieczne, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarkę. U pacjenta, który otrzymał więcej leku ADASUVE niż to konieczne, mogą wystąpić następujące objawy: krańcowe zmęczenie lub senność, kłopoty z oddychaniem, niskie ciśnienie krwi, podrażnienie gardła lub nieprzyjemny smak w ustach, niekontrolowane ruchy mięśni lub oczu.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy poinformować lekarza i przerwać stosowanie leku:

- objawy związane z oddychaniem, takie jak świszczący oddech, kaszel, duszności lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, co może wskazywać na podrażnienie dróg oddechowych przez lek (zdarza się niezbyt często, chyba że pacjent cierpi na astmę lub POChP);
- zawroty głowy lub omdlenia, co może oznaczać obniżenie ciśnienia krwi przez lek (zdarza się niezbyt często);
- pogłębienie pobudzenia lub dezorientację, zwłaszcza w połączeniu z gorączką lub sztywnością mięśni (zdarza się rzadko). Objawy te mogą być związane z poważną chorobą nazywaną złośliwym zespołem neuroleptycznym (NMS).

Należy również porozmawiać z lekarzem, jeśli pojawiają się którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, które mogą występować także po przyjęciu innych postaci tego leku:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10): nieprzyjemny smak w ustach lub senność.

Częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 10): zawroty głowy, podrażnienie gardła, suchość w ustach lub zmęczenie.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 osoby na 100): niekontrolowane ruchy mięśni lub oczu, brak koordynacji, utrzymujący się skurcz mięśni, a także niepokój ruchowy lub niezdolność do siedzenia w bezruchu.

Dodatkowe działania niepożądane, które mają związek z długotrwałym stosowaniem doustnej postaci loksapiny i mogą odnosić się do leku ADASUVE, obejmują: omdlenia przy wstawianiu, zwiększona częstość uderzeń serca, podwyższone ciśnienie krwi, niewyraźne widzenie, suchość oczu i zmniejszone oddawanie moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).^{*} Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADASUVE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku ADASUVE po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

W celu ochrony produktu przed światłem i wilgocią lek należy przechowywać w oryginalnej saszetce do momentu używania.

Nie stosować leku ADASUVE w razie otwarcia lub rozerwania saszetki, a także oznak fizycznego uszkodzenia leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADASUVE?

Substancją czynną leku jest loksapina. Inhalator z pojedynczą dawką leku zawiera 10 mg loksapiny, przy czym dostępne jest 9,1 mg loksapiny.

Jak wygląda lek ADASUVE i co zawiera opakowanie

Lek ADASUVE 9,1 mg, proszek do inhalacji podzielony, zawiera pojedynczą dawkę leku w jednorazowym, wykonanym z białego plastiku inhalatorze zawierającym loksapinę. Każdy inhalator jest zapakowany w szczelną saszetkę foliową. Lek ADASUVE 9,1 mg jest dostarczany w pudełku zawierającym 1 lub 5 inhalatorów jednodawkowych.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals
GmbH Tel: +421 902 566333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

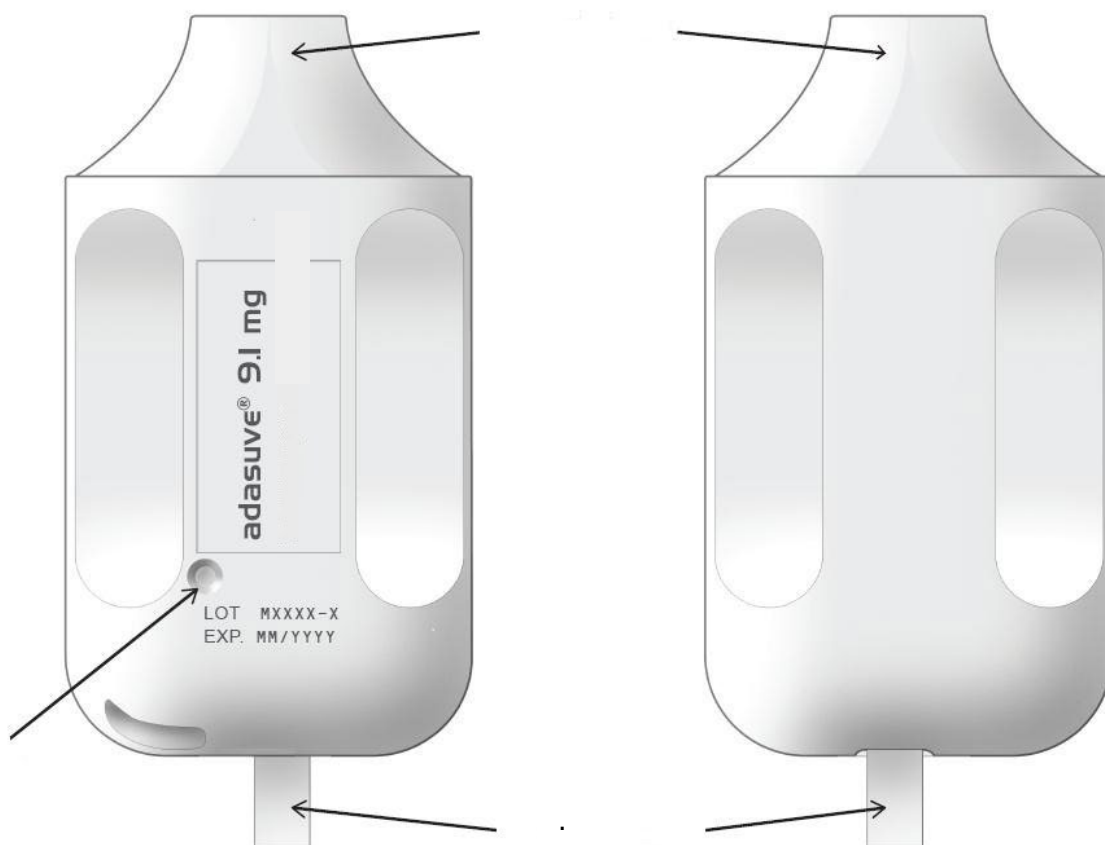
Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed użyciem przeczytać wszystkie instrukcje. Więcej informacji można znaleźć w ChPL.

Ważne informacje dotyczące leku ADASUVE: poniższe ilustracje przedstawiają ważne cechy produktu ADASUVE.

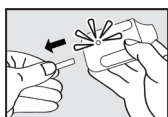


- Lek ADASUVE jest zapakowany w saszetkę.
 - Po wyjęciu leku z saszetki lampka wskaźnikowa jest zgaszona.
 - Lampka wskaźnikowa zapala się (na zielono) po wyciągnięciu końcówki. Inhalator jest wtedy gotowy do użycia.
 - Lampka inhalatora automatycznie gaśnie, gdy lek zostanie uwolniony w czasie inhalacji.
- Przed podaniem leku ADASUVE należy zapoznać się z 5 poniższymi punktami.



1. Otworzyć saszetkę.

Otwierać saszetkę dopiero bezpośrednio przed użyciem leku.
Rozerwać foliową saszetkę i wyjąć inhalator z opakowania.

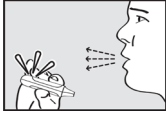


2. Wyciągnąć końcówkę.

Mocno pociągnąć plastikową końcówkę z tyłu inhalatora. Zapali się zielona lampka wskazująca, że inhalator jest gotowy do użycia.

Aby zapobiec automatycznej dezaktywacji inhalatora, należy użyć go w ciągu 15 minut od wyciągnięcia końcówki (lub w czasie, gdy świeci się zielona lampka).

Polecić pacjentowi:



3. Wykonać wydech.

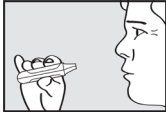
Przytrzymać inhalator z dala od ust i wykonać pełny wydech w celu opróżnienia płuc.



4. Wykonać wdech.

Wykonać równomierny, głęboki wdech przez ustnik.

WAŻNE: upewnić się, że po wykonaniu wdechu przez pacjenta zielona lampka zgasła.



5. Wstrzymać oddech.

Wyjąć ustnik z ust i na krótko wstrzymać oddech.

UWAGA: jeśli zielona lampka świeci się nadal po wykonaniu wdechu przez pacjenta, polecić powtórzenie czynności z punktów od 3 do 5.

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy do różnicowania warunków udzielania zgody (zgód) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) dotyczący okresowego(-ych) raportu(-ów) o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) dla loksapiny (proszek do inhalacji, podzielony), wnioski naukowe PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych wysypka spowodowana lekiem z wystąpieniem eozynofilii i objawów ogólnoustrojowych (DRESS) opisywana w literaturze, obejmującej opis przypadku z bardzo mocnymi dowodami (potwierdzenie rozpoznania DRESS z oceną RegiSCAR 6 i dodatni wynik testu skórniego dla loksapiny), PRAC uznało związek przyczynowy między loksapiną (proszek do inhalacji, podzielony) i DRESS za co najmniej zasadnie możliwy. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających loksapinę (proszek do inhalacji, podzielony).

Po rozpatrzeniu rekomendacji PRAC Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodził się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunkówpozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących loksapiny (proszek do inhalacji, podzielony) CHMP uważa, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu(-ów) leczniczego(-ych) zawierających loksapinę (proszek do inhalacji, podzielony) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunkówpozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.