PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ADASUVE 4,5 mg prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki jednodozni inhalator sadrži 5 mg loksapina i osigurava dozu od 4,5 mg loksapina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani (prašak inhalata).

Bijeli uređaj s nastavkom za usta na jednom kraju i trakicom za povlačenje na drugom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ADASUVE je indiciran za brzu kontrolu blage do umjerene agitacije u odraslih osoba oboljelih od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja. Bolesnici bi trebali primiti redovito liječenje odmah nakon kontrole akutnih simptoma agitacije.

4.2 Doziranje i način primjene

ADASUVE se treba primjenjivati u zdravstvenoj ustanovi pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika. Bolesnike je potrebno motriti za vrijeme prvog sata nakon svake doze radi znakova i simptoma bronhospazma.

Brzodjelujući beta-agonistički bronhodilatator bi trebao biti dostupan za liječenje mogućih teških respiratornih nuspojava (bronhospazam).

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka ADASUVE je 9,1 mg. Budući da se ovom jačinom lijeka (ADASUVE 4,5 mg) ne može postići ta doza, na početku je potrebno primijeniti ADASUVE 9,1 mg. Ako je potrebno, druga doza se može dati nakon 2 sata. Ne smiju se dati više od dvije doze.

Niža doza od 4,5 mg se može dati ako bolesnik nije prethodno dobro podnio dozu od 9,1 mg ili ako liječnik odluči da je niža doza primjerenija.

Starije osobe
Sigurnost i djelotvornost lijeka ADASUVE u bolesnika u dobi iznad 65 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre
ADASUVE nije ispitan na bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nema podataka.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost ADASUVE u djece (u dobi do 18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za inhaliranje. Inhalator je pakiran u hermetički zatvorenoj vrećici.

Kad je potrebno, inhalator se vadi iz vrećice. Nakon što se trakica za povlačenje ukloni, upali se zeleno svjetlo koje označava da je inhalator spreman za upotrebu (Napomena: inhalator je potrebno upotrijebiti u roku od 15 minuta od povlačenja trakice). Za uzimanje lijeka, bolesnik udiše kroz nastavak za usta kontinuiranim dubokim udahom. Nakon inhalacije, bolesnik vadi nastavak za usta iz usta i kratko zadržava dah. Lijek je isporučen kad se ugasi zeleno svjetlo. Vanjski dijelovi uređaja se mogu zagrijati za vrijeme upotrebe. To je uobičajeno.

Za potpune upute o tome kao upotrijebiti ADASUVE, vidjeti informaciju u uputi o lijeku u dijelu za zdravstvene djelatnike.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na amoksapin.

Bolesnici s akutnim respiratornim znakovima/simptomima (npr. piskanje) ili s aktivnom bolesti dišnih putova (poput bolesnika oboljelih od astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti [KOPB] (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ispravna upotreba inhalatora ADASUVE je važna radi primjene pune doze loksapina.
Zdravstveni radnici trebaju osigurati da bolesnik ispravno koristi inhalator.

ADASUVE može imati ograničenu učinkovitost kad bolesnici istodobno uzimaju druge lijekove, posebno druge antipsihotike.

Bronhospazam

Bronhospazam je prijavljen nakon primjene lijeka ADASUVE, posebno u bolesnika oboljelih od astme ili KOPB-a, i obično se prijavio u roku od 25 minuta od uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Stoga je ADASUVE kontraindiciran u bolesnika oboljelih od astme ili KOPB-a i bolesnika s akutnim respiratornim znakovima/simptomima (npr. piskanje) (vidjeti dio 4.3). ADASUVE nije ispitan u bolesnika koji boluju od drugih oblika plućnih bolesti. Preporučuje se motriti bolesnike za vrijeme prvog sata nakon primjene lijeka ADASUVE radi znakova i simptoma bronhospazma.
U bolesnika kod kojih dođe do pojave bronhospazma potrebno je razmotriti liječenje pomoću brzodjelujućeg beta-agonističkog bronhodilatatora, npr. salbutamola (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

ADASUVE se ne bi trebao davati bolesnicima koji razviju bilo koje respiratorne znakove/simptome (vidjeti dio 4.3).

Hipoventilacija

S obzirom na primarne utjecaje loksapina na središnji živčani sustav (SŽS), ADASUVE je potrebno oprezno primjenjivati kod bolesnika s dišnim problemima, kao što su bolesnici s hipovigilancijom ili bolesnici s depresijom SŽS-a uzrokovanom alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS, kao što su primjerice anksiolitici, većina antipsihotika, hipnotici, opijati itd. (vidjeti dio 4.5).

Stariji bolesnici oboljeli od psihoze povezane s demencijom

ADASUVE nije ispitan u starijih bolesnika, uključujući i one oboljele od psihoze povezane s demencijom. Klinička ispitivanja izvršena i s atipičnim i konvencionalnim antipsihoticima su pokazala da starije osobe oboljele od psihoze povezane s demencijom imaju povećani rizik smrti u usporedbi s

placebom. ADASUVE nije indiciran za liječenje bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom.

Ekstrapiramidalni simptomi

Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući akutnu distoniju) su poznati učinak skupine za antipsihotike. Kod bolesnika s poznatom povijesti ekstrapiramidalnih simptoma treba oprezno primjenjivati ADASUVE.

Tardivna diskinezija

Ako se kod bolesnika liječenih loksapinom pojave znakovi ili simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti mogućnost prekida liječenja. Ti se simptomi mogu pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

Kliničke manifestacije MNS-a su hiperpireksija, krutost mišića, promijenjeno psihičko stanje i dokazi autonomne nestabilnosti (nepravilni otkucaji srca ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i kardijalna disritmija). Dodatni znaci mogu uključiti povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega. Ako bolesnik razvije znakove i simptome koji ukazuju na MNS ili dobije neočekivanu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija MNS-a, mora se prekinuti davanje lijeka ADASUVE.

Hipotenzija

Prijavljeni su slučajevi blage hipotenzije kod agitiranih bolesnika kojima je davan ADASUVE u kratkoročnim (24 sata) ispitivanjima kontroliranima placebom. Ako je potrebna vazopresorna terapija, prednost se daje noradrenalinu ili fenilefrinu. Adrenalin se ne smije upotrebljavati jer stimulacija beta-adrenoceptora može pogoršati hipotenziju u okolnostima djelomične blokade alfa-adrenoceptora izazvane loksapinom (vidjeti dio 4.5).

Kardiovaskularne bolesti

Nema podataka o upotrebi lijeka ADASUVE u bolesnika s osnovnim kardiovaskularnim bolestima. ADASUVE se ne preporučuje bolesnicima oboljelim od poznatih kardiovaskularnih bolesti (povijest infarkta miokarda, ishemičke bolesti srca, zatajenja srca ili poremećaja srčane provodljivosti), cerebrovaskularnih bolesti ili stanja koja bi predisponirala bolesnike na hipotenziju (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima).

QT interval

Klinički relevantno produljenje QT intervala čini se nije povezano s jednokratnom i višekratnim dozama lijeka ADASUVE. Potreban je oprez kad se ADASUVE daje bolesnicima oboljelim od poznatih kardiovaskularnih bolesti ili s obiteljskom povijesti produljenja QT intervala kao i kod upotrebe pratećih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval. Potencijalni rizik produljenja QTc intervala zbog interakcija s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval nije poznat.

Epileptički napadaji / konvulzije

Loksapin bi se trebao koristiti s oprezom kod bolesnika s povijesti konvulzija, obzirom da snižava konvulzivni prag. Prijavljeni su epileptički napadaji kod bolesnika koji su peroralno primali loksapin pri razinama antipsihotičkih doza te se mogu dogoditi u bolesnika s epilepsijom čak i pri održavanju rutinske terapije antikonvulzivima (vidjeti dio 4.5).

Antikolinergijsko djelovanje

Zbog svog antikolinergijskog djelovanja, bolesnici s glaukomom ili tendencijom urinarne retencije, naročito kod istodobne primjene antikolinergijskih antiparkinsonika, trebaju oprezno uzimati ADASUVE.

Intoksikacija ili fizička bolest (delirij)

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADASUVE nije ispitana u bolesnika s agitacijom kao posljedicom intoksikacije ili fizičke bolesti (delirij). ADASUVE je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji su intoksicirani ili delirantni (vidjeti dio 4.5).

Teške kožne nuspojave (SCAR)

U povezanosti s lijekovima koji sadrže loksapin prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koja može biti opasna po život ili smrtonosna. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome DRESS-a i pomno ih pratiti zbog kožnih reakcija. Ako je bolesnik razvio DRESS uz primjenu loksapina, liječenje lijekovima koji sadrže loksapin ne smije se ponovno započinjati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena benzodiazepina ili drugih hipnosedativa ili respiratornih depresora može biti povezana s pretjeranom sedacijom i respiratornom depresijom ili zatajenjem disanja. Ako se terapija benzodiazepinom smatra potrebnom dodatno uz loksapin, bolesnike je potrebno motriti u pogledu pretjerane sedacije i ortostatske hipotenzije.

Studija s inhaliranim loksapinom u kombinaciji s 1 mg intramuskularnog lorazepama pokazala je da nema značajnih učinaka na frekvenciju disanja, pulsnu oksimetriju, krvni tlak ili srčanu frekvenciju u usporedbi s tim lijekovima primijenjenim zasebno. Veće doze lorazepama nisu proučavane. Čini se da su učinci kombinacije tih lijekova na sedaciju aditivni.

Mogućnost utjecaja lijeka ADASUVE na ostale lijekove

Ne očekuje se da bi loksapin mogao uzrokovati klinički značajne farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću citokrom P450 (CYP450) izoenzima ili koji prolaze glukuronidaciju putem ljudskih uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza (UGT).

Potreban je oprez ako se loksapin kombinira s drugim lijekovima za koje je poznato da smanjuju prag epileptičkih napadaja, kao što su primjerice fenotiazini ili butirofenoni, klozapin, triciklici ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. selective serotonine reuptake inhibitors, SSRIs), tramadol, meflokin (vidjeti dio 4.4).

In vitro ispitivanja su pokazala da loksapin nije supstrat P-glikoproteina (P-gp), ali ga inhibira. Pri terapijskim koncentracijama se, međutim, ne očekuje inhibicija prijenosa drugih lijekova pomoću P-gp-a na klinički značajan način.

Uzevši u obzir primarni utjecaj loksapina na SŽS, ADASUVE treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS, kao što su primjerice anksiolitici, većina antipsihotika, hipnotici, opijati itd. Upotreba loksapina kod bolesnika pod utjecajem alkohola ili lijekova (propisanih ili nedopuštenih), nije ispitana. Loksapin može uzrokovati tešku respiratornu depresiju ako se kombinira s depresorima SŽS-a (vidjeti dio 4.4).

Potencijal utjecaja ostalih lijekova na ADASUVE

Loksapin je supstrat flavinskih monoksigenaza (eng. flavin-containing mono-oxygenases, FMOs) i nekoliko izoenzima CYP450 (vidjeti dio 5.2). Prema tome, rizik metaboličkih interakcija uzrokovanih

djelovanjem pojedinih izoformi je ograničen. Potreban je oprez kod bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji su ili inhibitori ili induktori tih enzima, posebno ako je istodobni lijek poznat kao inhibitor ili induktor nekoliko enzima uključenih u metabolizam loksapina. Takvi lijekovi mogu izmijeniti djelotvornost i sigurnost lijeka ADASUVE na nepravilan način. Potrebno je, ako je moguće, izbjegavati istodobnu primjenu inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamina, ciprofloksacina, enoksacina, proprandolola i refekoksiba).

Adrenalin

Istodobna primjena loksapina i adrenalina može uzrokovati pogoršanje hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kod novorođenčadi opetovano izloženoj antipsihoticima za vrijeme posljednja 3 mjeseca trudnoće, postoji rizik nuspojava uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome apstinencijske krize koji nakon poroda mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, pospanosti, respiratornog distresa i poremećaja hranjenja. Posljedično, potrebno je razmotriti motrenje novorođenčadi. ADASUVE se može uzimati u trudnoći samo ako potencijalna korist uzimanja opravdava potencijalni rizik po plod.

Dojenje

Nema podataka o lučenju loksapina ili njegovih metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, pokazalo se da se loksapin i njegovi metaboliti prenose u mlijeko ženki pasa u laktaciji. Bolesnice treba upozoriti da ne doje tijekom do 48 sati nakon uzimanja loksapina i da odbace mlijeko izlučeno za to vrijeme.

Plodnost

Nema posebnih podataka o utjecaju loksapina na plodnost u ljudi. Poznato je da dugotrajno liječenje kod ljudi može uzrokovati gubitak libida i amenoreju. Kod ženki štakora je opažen utjecaj na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADASUVE značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Radi moguće sedacije/somnolencije, umora ili vrtoglavice, bolesnici ne smiju upravljati opasnim strojevima, uključujući i motorna vozila, sve dok nije razumno vjerojatno da loksapin više nema štetni utjecaj (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava iz podataka kliničkih ispitivanja zasnovanih na dvije Faze 3 i jednoj Fazi 2A kratkotrajnih (24 sata) placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u 524 odraslih bolesnika s agitacijom povezanom sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem.

U ispitivanjima bronhospazam je prijavljen manje često. No u posebnim kliničkim ispitivanjima sigurnosti Faze 1 u ispitanika s astmom ili KOPB-om bronhospazam je prijavljen često te je često zahtijevao liječenje brzodjelujućim beta-agonističkim bronhodilatorom. Stoga je ADASUVE kontraindiciran u bolesnika s astmom ili KOPB-om ili drugim aktivnim bolestima dišnih putova (vidjeti dio 4.3).

Najčešće prijavljene nuspojave za vrijeme liječenja lijekom ADASUVE su bile disgeuzija, sedacija/somnolencija i omaglica (omaglica je bila češća nakon liječenja placebom naspram liječenja loksapinom).

Tabelarni prikaz nuspojava

Dolje navedene nuspojave su kategorizirane prema sljedećim pravilima: Vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Tablica 1: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često: sedacija/somnolencija Često: omaglica Manje često: distonija, diskinezija, okulogiracija, tremor, akatizija/nemir
Krvožilni poremećaji Manje često: hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Često: iritacija grla Manje često: bronhospazam (uključujući nedostatak zraka)
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često: disgeuzija Često: suha usta
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često: zamor

Opis odabranih nuspojava

Bronhospazam

U kratkoročnim (24 sata), placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s agitacijom povezanom sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem bez aktivne bolesti dišnih putova, bronhospazam i mogući simptomi bronhospazma (što uključuje i slučajeve piskanja, nedostatka zraka ili kašlja) bili su manje česti kod bolesnika liječenih lijekom ADASUVE. Međutim, u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ispitanika s blagom do umjerenom perzistentnom astmom ili umjerenim do teškim KOPB-om, nuspojave bronhospazma prijavljene su vrlo često. Većina ovih događaja koji su se pojavili u roku od 25 minuta od uzimanja lijeka, bili su blagi do umjereni te su mogli biti ublaženi inhalirajućim bronhodilatorom.

Nuspojave opažene uz kroničnu peroralnu upotrebu loksapina

Kronično peroralno davanje loksapina uzrokovalo je prijavljene nuspojave kao što su sedacija i ošamućenost, ekstrapiramidalni simptomi (npr. tremor, akatizija, ukočenost, distonija); kardiovaskularne nuspojave (npr. tahikardija, hipotenzija, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, ošamućenost i sinkopa), kao i antikolinergijske učinke (npr. suhe oči, zamućeni vid i urinarna retencija).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja lijekom ADASUVE u kliničkim ispitivanjima.

Simptomi

Kod slučajnog predoziranja, znakovi i simptomi će ovisiti o broju primljenih jedinica kao i o individualnoj toleranciji bolesnika. Kao što se može očekivati od farmakološkog djelovanja loksapina, klinički nalazi mogu varirati od blage depresije SŽS-a i kardiovaskularnog sustava do duboke hipotenzije, respiratorne depresije i gubitka svijesti (vidjeti dio 4.4). Potrebno je imati na umu mogućnost pojave ekstrapiramidalnih simptoma i/ili konvulzivnih epileptičkih napada. Također su prijavljeni slučajevi zatajenja bubrega nakon predoziranja peroralno primjenjivanim loksapinom.

Zbrinjavanje

Liječenje predoziranja je u osnovi simptomatsko i suportivno. Kao odgovor na davanje noradrenalina i fenilefrina može se očekivati teška hipotenzija. Adrenalin se ne bi trebao primjenjivati jer upotrebljen kod bolesnika s djelomično adrenergičkom blokadom može dodatno smanjiti krvni tlak (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Teške ekstrapiramidalne nuspojave se trebaju liječiti antikolinergijskim antiparkinsonicima ili difenhidraminkloridom i potrebno je započeti antikonvulzivnu terapiju sukladno indikaciji. Dodatne mjere uključuju kisik i intravenske tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, antipsihotici; ATK oznaka: N05AH01

Smatra se da je djelotvornost loksapina posredovana putem visoke sklonosti antagonizma receptora dopamina D2 i serotonina 5-HT2A. Loksapin se veže na noradrenergičke, histaminergičke i kolinergičke receptore i njegove interakcije s ovim sustavima mogu utjecati na široki spektar njegovih farmakoloških učinaka.

Promjene u razinama pobuđenosti subkortikalnih inhibicijskih područja, povezane s umirujućim učincima i supresijom agresivnog ponašanja, su opažene kod nekoliko životinjskih vrsta.

Klinička djelotvornost

U dvama ispitivanjima Faze 3, bolesnici su uključeni prema akutnoj agitaciji najmanje umjerene razine (14 ili više bodova na ljestvici pozitivnih i negativnih sindroma (eng. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) skali komponente uzbuđenja (eng. Excited Component, PEC), kao što su loša kontrola impulzivnosti, napetost, odbojnost, nekooperativnost i uzbuđenje). Uključenje u Ispitivanje 004-301 je zahtijevalo dijagnozu shizofrenije. Uključenje u Ispitivanje 004-302 je zahtijevalo dijagnozu bipolarnog poremećaja (trenutne manične ili miješane epizode). Bolesnici su bolovali od dugoročne psihijatrijske bolesti (prema Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)), računajući godine od dijagnoze i prethodne hospitalizacije. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo, ADASUVE od 4,5 mg i ADASUVE od 9,1 mg.

Prosječna dob randomiziranih bolesnika je bila 43,1 godinu u Ispitivanju 004-301 i 40,8 godina u Ispitivanju 004-302: mlađe odrasle osobe (u dobi od 18-25 godina) su bile vrlo malo zastupljene (7,3%) u oba ispitivanja. Žene su bile vrlo malo zastupljene u ispitivanju shizofrenije (26,5%), a oko polovice bolesnika u Ispitivanju 004-302 su bili muškarci (49,7%). Oko 35% bolesnika oboljelih od shizofrenije su istodobno uzimali antipsihotike u vrijeme uzimanja lijeka, dok je otprilike 13% bolesnika oboljelih od bipolarnog poremećaja uzimalo ove lijekove. Većina bolesnika u oba ispitivanja

Faze III su bili pušači; 82% bolesnika oboljelih od shizofrenije i 74% bolesnika oboljelih od bipolarnog poremećaja su bili pušači u vrijeme ispitivanja.

Nakon prve doze dana je druga doza najmanje 2 sata kasnije u slučajevima kad se agitacija nije povukla u dovoljnoj mjeri. Treća doza je dana po potrebi nakon najmanje 4 sata nakon 2. doze. Simptomatski lijek (lorazepam intramuskularno) je primijenjen po potrebi. Primarna mjera ishoda je apsolutna promjena PEC rezultata od početne vriednosti do 2 sata nakon Doze 1 za obje doze lijeka ADASUVE u usporedbi s placebom. Među ostalim mjerama ishoda su bili PEC i Poboljšanje općih kliničkih dojmova (eng. Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I) kod bolesnika s odgovorom 2 sata nakon 1. doze i ukupni broj bolesnika po grupi koji su dobili 1, 2 ili 3 doze lijeka u ispitivanju sa i bez simptomatskog lijeka. Bolesnici s odgovorom su smatrani oni kod kojih je pad od početne vrijednosti iznosio ≥40% u ukupnom PEC rezultatu ili ako je rezultat na CGI-I ljestvici iznosio 1 (jako veliko poboljšanje) ili 2 (veliko poboljšanje).

Smanjena razina agitacije je bila očita 10 minuta nakon prve doze, što je bilo prvo vrijeme procjene, kao i pri svakoj slijedećoj procjeni za vrijeme 24-satnog razdoblja procjene, za obje doze (od 4,5 mg i 9,1 mg) kako u bolesnika oboljelih od shizofrenije, tako i u onih oboljelih od bipolarnog poremećaja.

Ocjena populacijskih podskupina (dob, rasa i spol) nije ukazala na bilo kakve razlike u odgovoru temeljene na ovim podskupinama.

Za glavne rezultate, vidjeti donju tablicu.

Glavni rezultati najvažnijih ispitivanja djelotvornosti: usporedba između skupina koje su primale ADASUVE od 4,5 mg i od 9,1 mg te skupine na placebu

	Ispitivanje Bolesnici	**004-301 Shizofrenija**			**004-302 Bipolarni poremećaj**		
	Liječenje N	**PBO 115**	**4,5 mg 116**	**9,1 mg 112**	**PBO 105**	**4,5 mg 104**	**9,1 mg 105**
PEC promjena	Ishodišna vrijednost	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Promjena 2 sata nakon doze	-5,5	-8,1^{+}	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC bolesnici s odgovorom	30 minuta nakon doze	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	2 sata nakon doze	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I bolesnici s odgovorom	% CGI-I bolesnici s odgovorom	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Br. potrebnih doza	Jedna	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Dvije	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Tri	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Simptomatski lijek	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

*= p<0,0001 $^{+}$= p<0,01
PEC bolesnici s odgovorom = ≥ 40% promjene od PEC ishodišne vrijednosti;
CGI-I bolesnici s odgovorom = rezultat od 1 (jako veliko poboljšanje) ili 2 (veliko poboljšanje)
PBO = placebo SD = standardna devijacija

U Fazi 2 suportivnog ispitivanja jednokratne doze u koju je bilo uključeno ukupno 129 bolesnika oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, smanjenje PEC-a nakon 2 sata je iznosilo -5,0 za placebo, -6,7 za ADASUVE od 4,5 mg i -8,6 (p<0,001) za ADASUVE od 9,1 mg. Po skupinama, lijek za brzo ublažavanje simptoma je primijenjen na 32,6%, 11,1% odnosno na 14,6% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADASUVE u podskupini pedijatrijske populacije od rođenja do dobi od 12 godina za liječenje shizofrenije i u podskupini od rođenja do dobi od 10 godina za liječenje bipolarnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADASUVE u podskupini pedijatrijske populacije u dobi od 12 do 18 godina za liječenje shizofrenije i u podskupini u dobi od 10 do 18 godina za liječenje bipolarnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Primjena lijeka ADASUVE rezultirala je brzom apsorpcijom loksapina s medijanom vrijednosti vremena maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) od 2 minute. Izloženost loksapinu u prva 2 sata nakon primjene (AUC_{0-2h}, mjera rane izloženosti koja je važna za početak terapijskih učinaka) je iznosila 25,6 ng*h/ml za dozu od 4,5 mg i 66,7 ng*h/ml za dozu od 9,1 mg kod zdravih ispitanika.

Farmakokinetički parametri loksapina su određeni kod ispitanika na kroničnim, stabilnim režimima antipsihotika nakon ponovljenog davanja lijeka ADASUVE svaka 4 sata, za ukupno 3 doze (ili 4,5 mg ili 9,1 mg). Srednje vršne vrijednosti koncentracija u plazmi su bile slične nakon prve i treće doze lijeka ADASUVE, što pokazuje minimalnu akumulaciju za vrijeme intervala doziranja od 4 sata.

Distribucija

Loksapin se brzo uklanja iz plazme i distribuira u tkivo. Ispitivanja na životinjama nakon oralnog davanja lijeka su pokazala početnu preferencijalnu distribuciju u plućima, mozgu, slezeni, srcu i bubrezima. Loksapin se veže na proteine plazme u ljudi u iznosu od 96,6%.

Biotransformacija

Loksapin se obimno metabolizira u jetri, s višestruko formiranim metabolitima. Glavni metabolički putovi uključuju hidroksilaciju za formiranje 8-OH-loksapina i 7-OH-loksapina, N-oksidaciju za formiranje loksapin N-oksida i demetilaciju za formiranje amoksapina. Poredak metabolita za ADASUVE opažen kod ljudi (na osnovi sistemske izloženosti) je bio 8-OH-loksapin >> loksapin N oksid > 7-OH-loksapin > amoksapin, s razinama 8-OH-loksapina u plazmi sličnim onima u izvornim spojevima. 8-OH-loksapin nije farmakološki aktivan na D2 receptorima dok manji metabolit, 7-OH-loksapin, ima visoku sklonost vezanju na D2 receptore.

Loksapin je supstrat nekoliko CYP450 izoenzima; *in vitro* ispitivanja su pokazala da se 7-OH-loksapin u najvećoj mjeri formira pomoću CYP 3A4 i 2D6, 8-OH-loksapin pomoću CYP1A2, amoksapin pomoću CYP3A4, 2C19 i 2C8 dok se loksapin N-oksid u najvećoj mjeri formira pomoću FMO.

Potencijal loksapina i njegovih metabolita (amoksapina, 7-OH-loksapina, 8-OH-loksapina i loksapin-N-oksida) za inhibiciju metabolizma lijekova posredovanog s CYP450 ispitan je *in vitro* za CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Nije opažena značajna inhibicija. *In vitro* ispitivanja pokazala su da loksapin i 8-OH-loksapin nisu induktori enzima CYP 1A2, 2B6 ili 3A4 u klinički relevantnim koncentracijama. Osim toga, *in vitro* ispitivanja pokazala su da loksapin i 8-OH loksapin nisu inhibitori UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 i 2B15.

Eliminacija

Loksapin se u najvećoj mjeri izlučuje tijekom prva 24 sata. Metaboliti se izlučuju u obliku konjugata urinom, a u nekonjugiranom obliku stolicom. Poluvrijeme eliminacije (T½) iznosilo je između 6 i 8 sati.

Linearnost/nelinearnost

Srednje vrijednosti koncentracije loksapina u plazmi nakon davanja lijeka ADASUVE su bile linearne duž raspona kliničkih doza. $AUC_{0-2\ h}$, AUC_{inf} i C_{max} su bili povišeni ovisno o dozi.

Farmakokinetika kod posebnih skupina bolesnika

Pušači

Farmakokinetička analiza populacije u kojoj je uspoređena izloženost pušača naspram nepušačima pokazala je da pušenje, koje inducira CYP1A2, ima minimalni utjecaj na izloženost lijeku ADASUVE. Ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu pušačkog statusa.

Kod žena pušača, izloženost (AUC_{inf}) lijeku ADASUVE i njegovom aktivnom metabolitu 7-OH-loksapinu je niža nego kod žena nepušača (84% nasuprot 109% 7-OH-loksapin/loksapin omjer), što je vjerojatno uzrokovano povišenim klirensom loksapina kod pušača.

Demografija

Ne postoje značajne razlike u izlaganju ili dispoziciji loksapina nakon davanja lijeka ADASUVE ovisno o dobi, spolu, rasi, težini ili indeksu tjelesne mase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, osim kod promjena reproduktivnog tikva povezanih s proširenom farmakologijom loksapina. Slične promjene (npr. ginekomastija) su poznate kod ljudi, ali samo nakon dugotrajne primjene lijekova koji uzrokuju hiperprolaktinemiju.

Ženke štakora se nisu parile zbog stalnog diestrusa nakon oralnog liječenja loksapinom. Embrio/fetalni razvoj i perinatalna ispitivanja su pokazala indikacije zaostajanja u razvoju (smanjena težina, odgođena osifikacija, hidronefroza, hidroureter, i/ili distendirana renalna čašica sa smanjenom papilom ili bez nje) kao i povećani broj perinatalnih i neonatalnih smrti kod potomaka štakora kojima su od sredine trudnoće davane oralne doze ispod maksimalnih preporučenih doza lijeka ADASUVE za ljude na temelju mg/m^2 (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj vrećici do upotrebe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli inhalator (kućište) je oblikovano od polikarbonata medicinske kakvoće.
Inhalator se isporučuje u hermetički zatvorenoj, višeslojnoj vrećici od aluminijske folije.

ADASUVE 4,5 mg se isporučuje u kutiji od 1 ili 5 inhalatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/823/001 (5 jednodoznih inhalatora)
EU/1/13/823/003 (1 jednodozni inhalator)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

ADASUVE 9,1 mg prašak inhalata, dozirani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki jednodozni inhalator sadrži 10 mg loksapina i osigurava dozu od 9,1 mg loksapina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, dozirani (prašak inhalata).

Bijeli uređaj s nastavkom za usta na jednom kraju i trakicom za povlačenje na drugom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ADASUVE je indiciran za brzu kontrolu blage do umjerene agitacije u odraslih osoba oboljelih od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja. Bolesnici bi trebali primiti redovito liječenje odmah nakon kontrole akutnih simptoma agitacije.

4.2 Doziranje i način primjene

ADASUVE se treba primjenjivati u zdravstvenoj ustanovi pod izravnim nadzorom zdravstvenog radnika. Bolesnike je potrebno motriti za vrijeme prvog sata nakon svake doze radi znakova i simptoma bronhospazma.

Brzodjelujući beta-agonistički bronhodilatator bi trebao biti dostupan za liječenje mogućih teških respiratornih nuspojava (bronhospazam).

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka ADASUVE je 9,1 mg. Ako je potrebno, druga doza se može dati nakon 2 sata. Ne smiju se dati više od dvije doze.

Niža doza od 4,5 mg se može dati ako bolesnik nije prethodno dobro podnio dozu od 9,1 mg ili ako liječnik odluči da je niža doza primjerena.

Starije osobe
Sigurnost i djelotvornost lijeka ADASUVE u bolesnika u dobi iznad 65 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre
ADASUVE nije ispitan na bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nema podataka.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost ADASUVE u djece (u dobi do 18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za inhaliranje. Inhalator je pakiran u hermetički zatvorenoj vrećici.

Kad je potrebno, inhalator se vadi iz vrećice. Nakon što se trakica za povlačenje ukloni, upali se zeleno svjetlo koje označava da je inhalator spreman za upotrebu (Napomena: inhalator je potrebno upotrijebiti u roku od 15 minuta od povlačenja trakice). Za uzimanje lijeka, bolesnik udiše kroz nastavak za usta kontinuiranim dubokim udahom. Nakon inhalacije, bolesnik vadi nastavak za usta iz usta i kratko zadržava dah. Lijek je isporučen kad se ugasi zeleno svjetlo. Vanjski dijelovi uređaja se mogu zagrijati za vrijeme upotrebe. To je uobičajeno.

Za potpune upute o tome kao upotrijebiti ADASUVE, vidjeti informaciju u uputi o lijeku u dijelu za zdravstvene djelatnike.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na amoksapin.

Bolesnici s akutnim respiratornim znakovima/simptomima (npr. piskanje) ili s aktivnom bolesti dišnih putova (poput bolesnika oboljelih od astme ili kronične opstruktivne plućne bolesti [KOPB] (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ispravna upotreba inhalatora ADASUVE je važna radi primjene pune doze loksapina.
Zdravstveni radnici trebaju osigurati da bolesnik ispravno koristi inhalator.

ADASUVE može imati ograničenu učinkovitost kad bolesnici istodobno uzimaju druge lijekove, posebno druge antipsihotike.

Bronhospazam

Bronhospazam je prijavljen nakon primjene lijeka ADASUVE, posebno u bolesnika oboljelih od astme ili KOPB-a, i obično se prijavio u roku od 25 minuta od uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Stoga je ADASUVE kontraindiciran u bolesnika oboljelih od astme ili KOPB-a i bolesnika s akutnim respiratornim znakovima/simptomima (npr. piskanje) (vidjeti dio 4.3). ADASUVE nije ispitan u bolesnika koji boluju od drugih oblika plućnih bolesti. Preporučuje se motriti bolesnike za vrijeme prvog sata nakon primjene lijeka ADASUVE radi znakova i simptoma bronhospazma.
U bolesnika kod kojih dođe do pojave bronhospazma treba razmotriti liječenje pomoću brzodjelujućeg beta-agonističkog bronhodilatatora, npr. salbutamola (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

ADASUVE se ne bi trebao davati bolesnicima koji razviju bilo koje respiratorne znakove/simptome (vidjeti dio 4.3).

Hipoventilacija

S obzirom na primarne utjecaje loksapina na središnji živčani sustav (SŽS), ADASUVE je potrebno oprezno primjenjivati kod bolesnika s dišnim problemima, kao što su bolesnici s hipovigilancijom ili bolesnici s depresijom SŽS-a uzrokovanom alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS, kao što su primjerice anksiolitici, većina antipsihotika, hipnotici, opijati itd. (vidjeti dio 4.5).

Stariji bolesnici oboljeli od psihoze povezane s demencijom

ADASUVE nije ispitan u starijih bolesnika, uključujući i one oboljele od psihoze povezane s demencijom. Klinička ispitivanja izvršena i s atipičnim i konvencionalnim antipsihoticima su pokazala da starije osobe oboljele od psihoze povezane s demencijom imaju povećani rizik smrti u usporedbi s

placebom. ADASUVE nije indiciran za liječenje bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom.

Ekstrapiramidalni simptomi

Ekstrapiramidalni simptomi (uključujući akutnu distoniju) su poznati učinak skupine za antipsihotike. Kod bolesnika s poznatom povijesti ekstrapiramidalnih simptoma trebaju oprezno primjenjivati ADASUVE.

Tardivna diskinezija

Ako se kod bolesnika liječenih loksapinom pojave znakovi ili simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti mogućnost prekida liječenja. Ti se simptomi mogu pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Maligni neuroleptički sindrom (MNS)

Kliničke manifestacije MNS-a su hiperpireksija, krutost mišića, promijenjeno psihičko stanje i dokazi autonomne nestabilnosti (nepravilni otkucaji srca ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i kardijalna disritmija). Dodatni znaci mogu uključiti povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega. Ako bolesnik razvije znakove i simptome koji ukazuju na MNS ili dobije neočekivanu groznicu bez dodatnih kliničkih manifestacija MNS-a, potrebno je prekinuti davanje lijeka ADASUVE.

Hipotenzija

Prijavljeni su slučajevi blage hipotenzije kod agitiranih bolesnika kojima je davan ADASUVE u kratkoročnim (24 sata) ispitivanjima kontroliranima placebom. Ako je potrebna vazopresorna terapija, prednost se daje noradrenalinu ili fenilefrinu. Adrenalin se ne smije upotrebljavati jer stimulacija beta-adrenoceptora može pogoršati hipotenziju u okolnostima djelomične blokade alfa-adrenoceptora izazvane loksapinom (vidjeti dio 4.5).

Kardiovaskularne bolesti

Nema podataka o upotrebi lijeka ADASUVE u bolesnika s osnovnim kardiovaskularnim bolestima. ADASUVE se ne preporučuje bolesnicima oboljelim od poznatih kardiovaskularnih bolesti (povijest infarkta miokarda, ishemičke bolesti srca, zatajenja srca ili poremećaja srčane provodljivosti), cerebrovaskularnih bolesti ili stanja koja bi predisponirala bolesnike na hipotenziju (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima).

QT interval

Klinički relevantno produljenje QT intervala čini se nije povezano s jednokratnom i višekratnim dozama lijeka ADASUVE. Potreban je oprez kad se ADASUVE daje bolesnicima oboljelim od poznatih kardiovaskularnih bolesti ili s obiteljskom povijesti produljenja QT intervala kao i kod upotrebe pratećih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval. Potencijalni rizik produljenja QTc intervala zbog interakcija s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval nije poznat.

Epileptički napadaji / konvulzije

Loksapin bi se trebao koristiti s oprezom kod bolesnika s povijesti konvulzija, obzirom da snižava konvulzivni prag. Prijavljeni su epileptički napadaji kod bolesnika koji su oralno primali loksapin pri razinama antipsihotičkih doza te se mogu dogoditi u bolesnika s epilepsijom čak i pri održavanju rutinske terapije antikonvulzivima (vidjeti dio 4.5).

Antikolinergijske pojave

Zbog svog antikolinergijskog djelovanja, bolesnici s glaukomom ili tendencijom urinarne retencije, naročito kod istodobne primjene antikolinergijskih antiparkinsonika, trebaju oprezno uzimati ADASUVE.

Intoksikacija ili fizička bolest (delirij)

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADASUVE nije ispitana u bolesnika s agitacijom kao posljedicom intoksikacije ili fizičke bolesti (delirij). ADASUVE je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika koji su pod utjecajem alkohola ili u deliriju (vidjeti dio 4.5).

Teške kožne nuspojave (SCAR)

U povezanosti s lijekovima koji sadrže loksapin prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koja može biti opasna po život ili smrtonosna. Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome DRESS-a i pomno ih pratiti zbog kožnih reakcija. Ako je bolesnik razvio DRESS uz primjenu loksapina, liječenje lijekovima koji sadrže loksapin ne smije se ponovno započinjati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena benzodiazepina ili drugih hipnosedativa ili respiratornih depresora može biti povezana s pretjeranom sedacijom i respiratornom depresijom ili zatajenjem disanja. Ako se terapija benzodiazepinom smatra potrebnom dodatno uz loksapin, bolesnike je potrebno motriti u pogledu pretjerane sedacije i ortostatske hipotenzije.

Studija s inhaliranim loksapinom u kombinaciji s 1 mg intramuskularnog lorazepama pokazala je da nema značajnih učinaka na frekvenciju disanja, pulsnu oksimetriju, krvni tlak ili srčanu frekvenciju u usporedbi s tim lijekovima primijenjenim zasebno. Veće doze lorazepama nisu proučavane. Čini se da su učinci kombinacije tih lijekova na sedaciju aditivni.

Mogućnost utjecaja lijeka ADASUVE na ostale lijekove

Ne očekuje se da bi loksapin mogao uzrokovati klinički značajne farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju pomoću citokrom P450 (CYP450) izoenzima ili koji prolaze glukuronidacijuputem ljudskih uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza (UGT).

Potreban je oprez ako se loksapin kombinira s drugim lijekovima za koje je poznato da smanjuju prag epileptičkih napadaja, kao što su primjerice fenotiazini ili butirofenoni, klozapin, triciklici ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. selective serotonine reuptake inhibitors, SSRIs), tramadol, meflokin (vidjeti dio 4.4).

In vitro ispitivanja su pokazala da loksapin nije supstrat P-glikoproteina (P-gp), ali ga inhibira. Pri terapijskim koncentracijama se, međutim, ne očekuje inhibicija prijenosa drugih lijekova pomoću P-gp-a na klinički značajan način.

Uzevši u obzir primarni utjecaj loksapina na SŽS, ADASUVE treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS, kao što su primjerice anksiolitici, većina antipsihotika, hipnotici, opijati itd. Upotreba loksapina kod bolesnika pod utjecajem alkohola ili lijekova (prepisanih ili nedopuštenih), nije ispitana. Loksapin može uzrokovati tešku respiratornu depresiju ako se kombinira s depresorima SŽS-a (vidjeti dio 4.4).

Potencijal utjecaja ostalih lijekova na ADASUVE

Loksapin je supstrat flavinskih monoksigenaza (eng. flavin-containing mono-oxygenases, FMOs) i nekoliko CYP450 izoenzima (vidjeti dio 5.2). Prema tome, rizik metaboličkih interakcija uzrokovanih

djelovanjem pojedinih izoformi je ograničen. Potreban je oprez kod bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji su ili inhibitori ili induktori tih enzima, posebno ako je istodobni lijek poznat kao inhibitor ili induktor nekoliko enzima uključenih u metabolizam loksapina. Takvi lijekovi mogu izmijeniti djelotvornost i sigurnost lijeka ADASUVE na nepravilan način. Potrebno je, ako je moguće, izbjegavati istodobnu primjenu CYP1A2 inhibitora (npr. fluvoksamina, ciprofloksacina, enoksacina, proprandolola i refekoksiba).

Adrenalin

Istodobna primjena loksapina i adrenalina može uzrokovati pogoršanje hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kod novorođenčadi opetovano izloženoj antipsihoticima za vrijeme posljednja 3 mjeseca trudnoće, postoji rizik nuspojava uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome apstinencijske krize koji nakon poroda mogu varirati u težini i trajanju. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, pospanosti, respiratornog distresa i poremećaja hranjenja. Posljedično, potrebno je razmotriti motrenje novorođenčadi. ADASUVE se može uzimati u trudnoći samo ako potencijalna korist uzimanja opravdava potencijalni rizik po plod.

Dojenje

Nema podataka o lučenju loksapina ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Međutim, pokazalo se da se loksapin i njegovi metaboliti prenose u mlijeko ženki pasa u laktaciji. Bolesnice treba upozoriti da ne doje tijekom do 48 sati nakon uzimanja loksapina i da odbace mlijeko proizvedeno za to vrijeme.

Plodnost

Nema posebnih podataka o utjecaju loksapina na plodnost u ljudi. Poznato je da dugotrajno liječenje kod ljudi može uzrokovati gubitak libida i amenoreju. Kod ženki štakora je opažen utjecaj na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADASUVE značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Radi moguće sedacije/somnolencije, zamora ili vrtoglavice, bolesnici ne smiju upravljati opasnim strojevima, uključujući i motorna vozila, sve dok nije razumno vjerojatno da loksapin više nema štetni utjecaj (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava iz podataka kliničkih ispitivanja zasnovanih na dvije Faze 3 i jednoj Fazi 2A kratkotrajnih (24 sata) placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u 524 odraslih bolesnika s agitacijom povezanom sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem.

U ispitivanjima bronhospazam je prijavljen manje često. No u posebnim kliničkim ispitivanjima sigurnosti Faze 1 u ispitanika s astmom ili KOPB-om bronhospazam je prijavljen često te je često zahtijevao liječenje brzodjelujućim beta-agonističkim bronhodilatorom. Stoga je ADASUVE kontraindiciran u bolesnika s astmom ili KOPB-om ili drugim aktivnim bolestima dišnih putova (vidjeti dio 4.3).

Najčešće prijavljene nuspojave za vrijeme liječenja lijekom ADASUVE su bile disgeuzija, sedacija/somnolencija i omaglica (omaglica je bila češća nakon liječenja placebom naspram liječenja loksapinom).

Tabelarni prikaz nuspojava

Dolje navedene nuspojave su kategorizirane prema sljedećim pravilima: Vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Tablica 1: Nuspojave

MedDRA klasifikacije organskih sustava
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često: sedacija/somnolencija Često: vrtoglavica Manje često: distonija, diskinezija, okulogiracija, tremor, akatizija/nemir
Krvožilni poremećaji Manje često: hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Često: iritacija grla Manje često: bronhospazam (uključujući gubitak zraka)
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često: disgeuzija Često: suha usta
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene Često: zamor

Opis odabranih nuspojava

Bronhospazam

U kratkoročnim (24 sata), placebom kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s agitacijom povezanom sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem bez aktivne bolesti dišnih putova, bronhospazam i mogući simptomi bronhospazma ((što uključuje i slučajeve piskanja, nedostatka zraka ili kašlja) bili su manje česti kod bolesnika liječenih lijekom ADASUVE. Međutim, u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ispitanika s blagom do umjerenom perzistentnom astmom ili umjerenim do teškim KOPD-om, nuspojave bronhospazma prijavljene su vrlo često. Većina ovih događaja koji su se dogodili u roku od 25 minuta od uzimanja lijeka su bili blagi do umjereni te su se mogli olakšati inhalirajućim bronhodilatorom.

Nuspojave opažene uz kroničnu peroralnu upotrebu loksapina

Kronično peroralno davanje loksapina uzrokovalo je prijavljene nuspojave kao što su sedacija i ošamućenost, ekstrapiramidalni simptomi (npr. tremor, akatizija, krutost, distonija); kardiovaskularne nuspojave (npr. tahikardija, hipotenzija, hipertenzija, ortostatska hipotenzija, ošamućenost i sinkopa), kao i antikolinergijske učinke (npr. suhe oči, zamućeni vid i urinarna retencija).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja lijekom ADASUVE u kliničkim ispitivanjima.

Simptomi

Kod slučajnog predoziranja, znakovi i simptomi će ovisiti o broju primljenih jedinica kao i o individualnoj toleranciji bolesnika. Kao što se može očekivati od farmakološkog djelovanja loksapina, klinički nalazi mogu varirati od blage depresije SŽS-a i kardiovaskularnog sustava to duboke hipotenzije, respiratorne depresije i gubitka svijesti (vidjeti dio 4.4). Potrebno je imati na umu mogućnost pojave ekstrapiramidalnih simptoma i/ili konvulzivnih epileptičkih napada. Također su prijavljeni slučajevi zatajenja bubrega nakon predoziranja oralno primjenjivanim loksapinom.

Zbrinjavanje

Liječenje predoziranja je u osnovi simptomatsko i suportivno. Kao odgovor na davanje noradrenalina i fenilefrina može se očekivati teška hipotenzija. Adrenalin se ne bi trebao primjenjivati jer kod bolesnika s djelomično adrenergičkom blokadom može dodatno smanjiti krvni tlak (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Teške ekstrapiramidalne nuspojave se trebaju liječiti antikolinergijskim antiparkinsonicima ili difenhidramin kloridom i potrebno je započeti antikonvulzivnu terapiju sukladno indikaciji. Dodatne mjere uključuju kisik i intravenske tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, antipsihotici; ATK oznaka: N05AH01

Smatra se da je djelotvornost loksapina posredovana putem visoke sklonosti antagonizma receptora dopamina D2 i serotonina 5-HT2A. Loksapin se veže na noradrenergičke, histaminergičke i kolinergičke receptore i njegove interakcije s ovim sustavima mogu utjecati na široki spektar njegovih farmakoloških učinaka.

Promjene u razinama pobuđenosti subkortikalnih inhibicijskih područja, povezane s umirujućim učincima i supresijom agresivnog ponašanja, su opažene kod nekoliko životinjskih vrsta.

Klinička djelotvornost

U dvama ispitivanjima Faze III, bolesnici su uključeni prema akutnoj agitaciji najmanje umjerene razine (14 ili više na ljestvici pozitivnih i negativnih sindroma (eng. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) komponenti uzbuđenja (eng. Excited Component, PEC), kao što su loša kontrola impulzivnosti, napetost, odbojnost, nekooperativnost i uzbuđenje). Uključenje u Ispitivanje 004-301 je zahtijevalo dijagnozu shizofrenije. Uključenje u Ispitivanje 004-302 je zahtijevalo dijagnozu bipolarnog poremećaja (trenutne epizode, manične ili miješane). Bolesnici su bolovali od dugoročne psihijatrijske bolesti (4. izdanje Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne bolesti), računajući godine od dijagnoze i prethodne hospitalizacije. Bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale placebo, ADASUVE od 4,5 mg i ADASUVE od 9,1 mg.

Prosječna dob randomiziranih bolesnika je bila 43,1 godinu u Ispitivanju 004-301 i 40,8 godina u Ispitivanju 004-302: mlađe odrasle osobe (u dobi od 18-25 godina) su bile vrlo malo zastupljene (7,3%) u oba ispitivanja. Žene su bile vrlo malo zastupljene u ispitivanju shizofrenije (26,5%), a oko polovice bolesnika u Ispitivanju 004-302 su bili muškarci (49,7%). Oko 35% bolesnika oboljelih od shizofrenije su istodobno uzimali antipsihotike u vrijeme uzimanja lijeka, dok je otprilike 13% bolesnika oboljelih od bipolarnog poremećaja uzimalo ove lijekove. Većina bolesnika u oba ispitivanja Faze III su bili pušači; 82% bolesnika oboljelih od shizofrenije i 74% bolesnika oboljelih od bipolarnog poremećaja su bili pušači u vrijeme ispitivanja.

Nakon prve doze dana je druga doza najmanje 2 sata kasnije u slučajevima kad se agitacija nije povukla u dovoljnoj mjeri. Treća doza je dana po potrebi nakon najmanje 4 sata nakon 2. doze.

Simptomatski lijek (lorazepam intramuskularno) je primijenjen po potrebi. Primarna krajnja točka je apsolutna promjena PEC rezultata od početne točke 2 sata nakon Doze 1 za obje doze lijeka ADASUVE u usporedbi s placebom. Među ostalim krajnjim točkama su bili PEC i Poboljšanje općih kliničkih dojmova (eng. Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I) kod respondera 2 sata nakon doze 1 i ukupni broj bolesnika po grupi koji su dobili 1, 2 ili 3 doze lijeka u ispitivanju sa i bez simptomatskog lijeka. Bolesnici su smatrani responderima ako je pad od ishodišne točke iznosio ≥40% u ukupnom PEC rezultatu ili ako je rezultat na CGI-I ljestvici iznosio 1 (jako veliko poboljšanje) ili 2 (veliko poboljšanje).

Smanjena razina agitacije je bila očita 10 minuta nakon prve doze, što je bilo prvo vrijeme procjene, kao i pri svakoj slijedećoj procjeni za vrijeme 24-satnog razdoblja procjene, za obje doze (od 4,5 mg i 9,1 mg) kako u bolesnika oboljelih od shizofrenije, tako i u onih oboljelih od bipolarnog poremećaja.

Ocjena populacijskih podskupina (dob, rasa i spol) nije ukazala na bilo kakve razlike u odgovoru temeljene na ovim podskupinama.

Za glavne rezultate, vidjeti donju tablicu.

Glavni rezultati najvažnijih ispitivanja djelotvornosti: usporedba između skupina koje su primale ADASUVE od 4,5 mg i od 9,1 mg te skupine na placebu

	Ispitivanje Bolesnici	**004-301 Shizofrenija**			**004-302 Bipolarni poremećaj**		
	Liječenje N	**PBO 115**	**4,5 mg 116**	**9,1 mg 112**	**PBO 105**	**4,5 mg 104**	**9,1 mg 105**
PEC promjena	Ishodišna vrijednost	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Promjena 2 sata nakon doze	-5,5	-8,1^{+}	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC bolesnici s odgovorom	30 minuta nakon doze	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	2 sata nakon doze	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I bolesnici s odgovorom	% CGI-I bolesnici s odgovorom	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Br. potrebnih doza	Jedna	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Dvije	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Tri	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Simptomatski lijek	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

*= $p<0,0001$ $^{+}$= $p<0,01$
PEC bolesnici s odgovorom = $\geq$ 40% promjene od PEC ishodišne vrijednosti;
CGI-I bolesnici s odgovorom = rezultat od 1 (jako veliko poboljšanje) ili 2 (veliko poboljšanje)
PBO = placebo SD = standardna devijacija

U Fazi 2 suportivnog ispitivanja jednokratne doze u koju je bilo uključeno ukupno 129 bolesnika oboljelih od shizofrenije i shizoafektivnog poremećaja, smanjenje PEC-a nakon 2 sata je iznosilo -5,0 za placebo, -6,7 za ADASUVE od 4,5 mg i -8,6 ($p<0,001$) za ADASUVE od 9,1 mg. Po skupinama, simptomatski lijek je primijenjen na 32,6%, 11,1% odnosno na 14,6% bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADASUVE u podskupini pedijatrijske populacije od rođenja do dobi od 12 godina za liječenje shizofrenije i u podskupini od rođenja do dobi od 10 godina za liječenje bipolarnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADASUVE u podskupini pedijatrijske populacije u dobi od 12 do 18 godina za liječenje shizofrenije i u podskupini u dobi od 10 do 18 godina za liječenje bipolarnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Primjena lijeka ADASUVE rezultirala je brzom apsorpcijom loksapina s medijan vrijednosti vremena maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) od 2 minute. Izlaganje loksapina u prva 2 sata nakon primjene (PIK_{0-2h}, mjera ranog izlaganja koja je važna za početak terapijskih učinaka) je iznosila 25,6 ng*h/ml za dozu od 4,5 mg i 66,7 ng*h/ml za dozu od 9,1 mg kod zdravih ispitanika.

Farmakokinetički parametri loksapina su određeni kod ispitanika na kroničnim, stabilnim režimima antipsihotika nakon ponovljenog davanja lijeka ADASUVE svaka 4 sata, za ukupno 3 doze (ili 4,5 mg ili 9,1 mg). Prosječne vršne vrijednosti koncentracija plazme su bile slične nakon prve i treće doze lijeka ADASUVE, što pokazuje minimalnu akumulaciju za vrijeme intervala doziranja od 4 sata.

Distribucija

Loksapin se brzo odstranjuje iz plazme i distribuira u tkivo. Ispitivanja na životinjama nakon oralnog davanja lijeka su pokazala početnu preferencijalnu distribuciju u plućima, mozgu, slezeni, srcu i bubrezima. Loksapin se veže na humane proteine plazme u omjeru od 96,6%.

Biotransformacija

Loksapin se ekstenzivno metabolizira u jetri, s višestruko formiranim metabolitima. Glavni metabolički putovi uključuju hidroksilaciju za formiranje 8-OH-loksapina i 7-OH-loksapina, N-oksidaciju za formiranje loksapin N-oksida i demetilaciju za formiranje amoksapina. Poredak metabolita za ADASUVE opažen kod ljudi (na osnovi sistemske izloženosti) je bio 8-OH-loksapin >> loksapin N oksid > 7-OH-loksapin > amoksapin, s razinama 8-OH-loksapina u plazmi sličnim onima u izvornim spojevima. 8-OH-loksapin nije farmakološki aktivan na D2 receptorima dok manji metabolit, 7-OH-loksapin, ima visoku sklonost vezanju na D2 receptore.

Loksapin je supstrat nekoliko CYP450 izoenzima; *in vitro* ispitivanja su pokazala da se 7-OH-loksapin u najvećoj mjeri formira pomoću CYPs 3A4 i 2D6, 8-OH-loksapin pomoću CYP1A2, amoksapin pomoću CYP3A4, 2C19 i 2C8 dok se loksapin N-oksid u najvećoj mjeri formira pomoću FMO.

Potencijal loksapina i njegovih metabolita (amoksapina, 7-OH-loksapina, 8-OH-loksapina i loksapin-N-oksida) za inhibiciju metabolizma lijekova posredovanog s CYP450 ispitan je *in vitro* za CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Nije opažena značajna inhibicija. *In vitro* ispitivanja pokazala su da loksapin i 8-OH-loksapin nisu induktori enzima CYP 1A2, 2B6 ili 3A4 u klinički relevantnim koncentracijama. Osim toga, *in vitro* ispitivanja pokazala su da loksapin i 8-OH loksapin nisu inhibitori UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 i 2B15.

Eliminacija

Loksapin se u najvećoj mjeri izlučuje tijekom prva 24 sata. Metaboliti se izlučuju u obliku konjugata urinom, a u nekonjugiranom obliku stolicom. Konačno vrijeme poluživota eliminacije ($T_{½}$) iznosilo je između 6 i 8 sati.

Linearnost/nelinearnost

Prosječne koncentracije loksapina u plazmi nakon davanja lijeka ADASUVE su bile linearne duž raspona kliničkih doza. $PIC_{0-2\,h}$, PIC_{inf} i C_{max} su bili povišeni ovisno o dozi.

Farmakokinetika kod posebnih populacije bolesnika

Pušači

Farmakokinetička analiza populacije u kojoj je uspoređena izloženost pušača naspram nepušačima pokazala je da pušenje, koje inducira CYP1A2, ima minimalni utjecaj na izloženost lijeku ADASUVE. Ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu pušačkog statusa.

Kod žena pušača, izloženost (PIK_{inf}) lijeku ADASUVE i njegovom aktivnom metabolitu 7-OH-loksapinu je niža nego kod žena nepušača (84% nasuprot 109% 7-OH-loksapin/loksapin omjer), što je vjerojatno uzrokovano klirensom loksapina kod pušača.

Demografija

Ne postoje značajne razlike u izlaganju ili dispoziciji loksapina nakon davanja lijeka ADASUVE u ovisnosti o dobi, spolu, rasi, težini ili indeksu tjelesne mase (eng. Body Mass Index, BMI).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, i genotoksičnosti, osim kod promjena reproduktivnog tikva povezanih s proširenom farmakologijom loksapina. Slične promjene (npr. ginekomastija) su poznate kod ljudi, ali samo nakon dugotrajne primjene lijekova koji uzrokuju hiperprolaktinemiju.

Štakorice se nisu parile zbog stalnog diestrusa nakon oralnog liječenja loksapinom. Embrio/fetalni razvoj i perinatalna ispitivanja su pokazala indikacije zaostajanja u razvoju (smanjena težina, odgođena osifikacija, hidronefroza, hidroureter, i/ili distendirani renalni pelvis sa smanjenom papilom ili bez nje) kao i povećani broj perinatalnih i neonatalnih smrti kod potomaka štakora kojima su od sredine trudnoće davane oralne doze ispod maksimalnih preporučenih doza lijeka ADASUVE za ljude na osnovu mg/m^2 (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj vrećici do upotrebe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli inhalator (kućište) je oblikovano od polikarbonata medicinske kakvoće.

Inhalator se isporučuje u hermetički zatvorenoj, višeslojnoj vrećici od aluminijske folije.
ADASUVE 9,1 mg se isporučuje u kutiji od 1 ili 5 inhalatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/823/002 (5 jednodoznih inhalatora)
EU/1/13/823/004 (1 jednodozni inhalator)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

FERRER INTERNACIONAL, S.A.
Joan Buscalla, 1-9, 08173 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Španjolska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja će dogovoriti program edukacije zajedno s nadležnim nacionalnim tijelom.

Nositelj odobrenja će osigurati da, nakon rasprave i dogovora s nadležnim nacionalnim tijelom u svakoj državi članici gdje se ADASUVE stavlja u promet, za vrijeme stavljanje lijeka u promet i nakon toga, svi zdravstveni djelatnici za koje se očekuje da će koristiti ADASUVE, dobiju informativni paket koji sadrži sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka, Uputu o lijeku i označavanje
- Edukacijski materijal za zdravstvene radnike

Ključni elementi koji se moraju uključiti u edukacijski materijal:

- Informacije o lijeku ADASUVE, uključujući odobrenu indikaciju prema Sažetku opisa svojstava lijeka:

„ADASUVE je indiciran za brzu kontrolu blage do umjerene agitacije u odraslih osoba oboljelih od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja. Bolesnici bi trebali primiti redovito liječenje odmah nakon kontrole akutnih simptoma agitacije”.

- Detaljan opis postupaka primjene lijeka ADASUVE:

  ADASUVE se treba primjenjivati u zdravstvenoj ustanovi pod nadzorom zdravstvenog radnika.

  Preporučena početna doza lijeka ADASUVE je 9,1 mg. Ako je potrebno, druga doza se može dati nakon 2 sata. Ne smiju se dati više od dvije doze.

- Priprema bolesnika za postupak i praćenje koje slijedi:

  Bolesnike se mora motriti za vrijeme prvog sata nakon svake doze radi znakova i simptoma bronhospazma.

- Zbrinjavanje ranih znakova i simptoma bronhospazma:

  Liječenje pomoću brzodjelujućeg beta-agonističkog bronhodilatatora treba primijeniti za liječenje mogućih teških respiratornih nuspojava.

- Prije davanja lijeka ADASUVE:

  Ne upotrebljavati lijek ADASUVE u bolesnika s aktivnom bolesti dišnih putova, poput bolesnika oboljelih od astme ili KOPB-a.

  Ne upotrebljavati lijek ADASUVE u bolesnika s akutnim respiratornim znakovima ili simptomima.

  Potreban je oprez kad se ADASUVE daje bolesnicima s kardiovaskularnim bolestima ili s obiteljskom povijesti produljenja QT intervala kao i kod upotrebe pratećih lijekova za koje je poznato da produljuju QT interval.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ADASUVE 4,5 mg prašak inhalata, dozirani
loksapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki inhalator osigurava dozu od 4,5 mg loksapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani

1 jednodozni inhalator

5 jednodoznih inhalatora

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje

Samo za jednokratnu uporabu

Inhalator je pakiran u hermetički zatvorenu vrećicu i mora ostati u vrećici do uporabe

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj vrećici do uporabe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/823/001 (5 jednodoznih inhalatora)
EU/1/13/823/003 (1 jednodozni inhalator)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

ADASUVE 4,5 mg prašak inhalata
loksapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki inhalator osigurava dozu od 4,5 mg loksapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata

Jedan jednodozni inhalator

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Upute za uporabu se nalaze unutar pakiranja

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje

Upute za uporabu

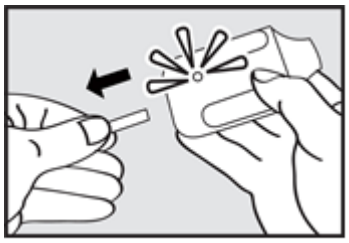
Pročitajte sljedećih 5 koraka prije primjene lijeka ADASUVE bolesniku:

1. Otvorite vrećicu. Ne otvarajte vrećicu dok niste spremni za primjenu lijeka.

Otvorite vrećicu od folije kidanjem i izvadite inhalator iz pakiranja.



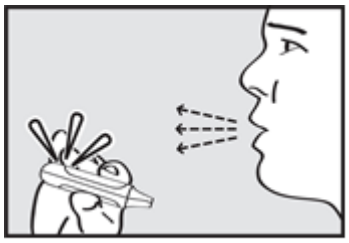
2. Povucite trakicu. Čvrsto povucite plastičnu trakicu na stražnjoj strani inhalatora. Upalit će se zeleno svjetlo koje pokazuje da je inhalator spreman za uporabu.



Upotrijebite u roku od 15 minuta od uklanjanja trakice (ili dok se ne ugasi zeleno svjetlo) kako biste spriječili automatsku deaktivaciju inhalatora.

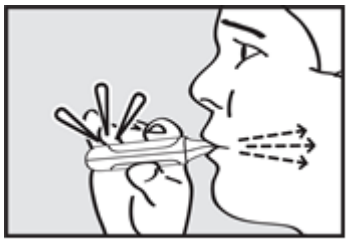
Bolesniku dajte upute da:

3. Izdahne. Drži inhalator podalje od usta i da izdahne u potpunosti kako bi ispraznio pluća.

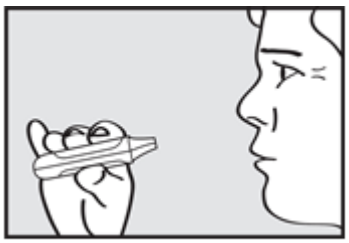


4. Udahne. Udahne kroz nastavak za usta kontinuiranim, dubokim udahom.

VAŽNO: Provjerite je li se ugasilo zeleno svjetlo nakon što je bolesnik udahnuo.



5. Zadrži dah. Ukloni nastavak za usta iz usta i kratko zadrži dah.



Napomena: Ako zeleno svjetlo ostane upaljeno nakon što bolesnik udahne, uputite bolesnika da ponovi korake 3 do 5.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEK IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte primjenjivati u bolesnika s astmom ili KOPB-om ili u bolesnika s akutnim respiratornim simptomima.

Brzodjelujući beta-agonistički bronhodilator mora biti dostupan za liječenje mogućeg bronhospazma.

Bolesnika se mora promatrati za vrijeme prvog sata nakon svake doze radi znakova i simptoma bronhospazma.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj vrećici do uporabe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/823/001 (5 jednodoznih inhalatora)
EU/1/13/823/003 (1 jednodozni inhalator)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

KUĆIŠTE UREĐAJA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADASUVE 4,5 mg prašak inhalata
loksapin

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4,5 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ADASUVE 9,1 mg prašak inhalata, dozirani
loksapin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki inhalator osigurava dozu od 9,1 mg loksapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, dozirani

1 jednodozni inhalator

5 jednodoznih inhalatora

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje

Samo za jednokratnu uporabu

Inhalator je pakiran u hermetički zatvorenu vrećicu i mora ostati u vrećici do uporabe

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj vrećici do uporabe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/823/002 (5 jednodoznih inhalatora)
EU/1/13/823/004 (1 jednodozni inhalator)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJALIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

ADASUVE 9,1 mg prašak inhalata
loksapin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaki inhalator osigurava dozu od 9,1 mg loksapina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata

Jedan jednodozni inhalator

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Upute za uporabu se nalaze unutar pakiranja

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Za inhaliranje

Upute za uporabu

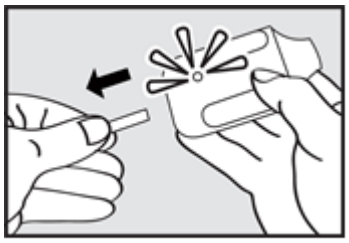
Pročitajte sljedećih 5 koraka prije primjene lijeka ADASUVE bolesniku:

1. Otvorite vrećicu. Ne otvarajte vrećicu dok niste spremni za primjenu lijeka.

Otvorite vrećicu od folije kidanjem i izvadite inhalator iz pakiranja.



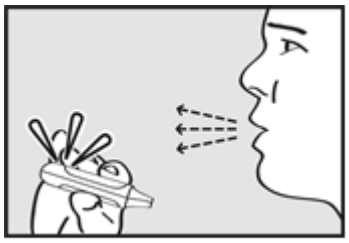
2. Povucite trakicu. Čvrsto povucite plastičnu trakicu na stražnjoj strani inhalatora. Upalit će se zeleno svjetlo koje pokazuje da je inhalator spreman za uporabu.



Upotrijebite u roku od 15 minuta od uklanjanja trakice (ili dok se ne ugasi zeleno svjetlo) kako biste spriječili automatsku deaktivaciju inhalatora.

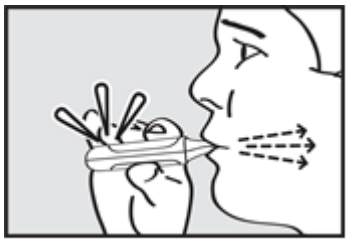
Bolesniku dajte upute da:

3. Izdahne. Drži inhalator podalje od usta i da izdahne u potpunosti kako bi ispraznio pluća.

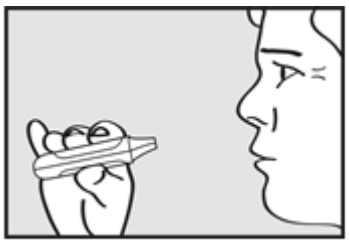


4. Udahne. Udahne kroz nastavak za usta kontinuiranim, dubokim udahom.

VAŽNO: Provjerite je li se ugasilo zeleno svjetlo nakon što je bolesnik udahnuo.



5. Zadrži dah. Ukloni nastavak za usta iz usta i kratko zadrži dah.



Napomena: Ako zeleno svjetlo ostane upaljeno nakon što bolesnik udahne, uputite bolesnika da ponovi korake 3 do 5.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte primjenjivati u bolesnika s astmom ili KOPB-om ili u bolesnika s akutnim respiratornim simptomima.

Brzodjelujući beta-agonistički bronhodilator mora biti dostupan za liječenje mogućeg bronhospazma.

Bolesnika se mora promatrati za vrijeme prvog sata nakon svake doze radi znakova i simptoma bronhospazma.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj vrećici do uporabe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/823/002 (5 jednodoznih inhalatora)
EU/1/13/823/004 (1 jednodozni inhalator)

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

KUĆIŠTE UREĐAJA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADASUVE 9,1 mg prašak inhalata
loksapin

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

9,1 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

ADASUVE 4,5 mg prašak inhalata, dozirani
loksapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADASUVE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADASUVE
3. Kako primjenjivati ADASUVE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADASUVE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADASUVE i za što se koristi

ADASUVE sadrži djelatnu tvar pod nazivom loksapin, koja pripada skupini lijekova pod nazivom antipsihotici. ADASUVE djeluje tako da blokira određene kemijske spojeve u mozgu (zvane neurotransmiteri) kao što su dopamin i serotonin što uzrokuje umirujuće djelovanje i smanjuje agresivno ponašanje.

ADASUVE se upotrebljava za liječenje akutnih simptoma blage do umjerene uznemirenosti koji se mogu pojaviti u odraslih bolesnika oboljelih od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja. Te bolesti karakteriziraju sljedeći simptomi:

- (Shizofrenija) Osluškivanje, viđenje ili osjećanje stvari koje se stvarno ne događaju, sumnjičavost, pogrešne predodžbe, nepovezan govor i ponašanje i emocionalna ravnodušnost. Osobe u takvim stanjima također mogu biti depresivne, imati osjećaj krivnje, tjeskobe ili napetosti.
- (Bipolarni poremećaj) Osjećaj „ushićenosti“, višak energije, potreba za puno manje sna nego je to uobičajeno, vrlo brzi govor uz bujicu misli i ponekad visoka razdražljivost.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADASUVE

Nemojte uzimati ADASUVE
- ako ste alergični na loksapin ili amoksapin;
- ako imate simptome piskanja ili nedostatka zraka;
- ako imate poteškoća s plućima kao što su astma ili kronična opstruktivna plućna bolest (koju Vaš liječnik možda zove „KOPB“).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ADASUVE kako bi se odredilo je li to primjeren lijek za Vas.

- ADASUVE može uzrokovati suženje dišnih putova (bronhospazam), piskanje, kašalj, osjećaj pritiska u prsnom košu ili nedostatak zraka. Obično se to može dogoditi u roku od 25 minuta od uporabe.

- Maligni neuroleptički sindrom (MNS) je skup simptoma koji se mogu pojaviti ako uzimate antipsihotičke lijekove, uključujući i ADASUVE. Ti simptomi mogu biti visoka temperatura, krutost mišića, nepravilan ili ubrzan rad srca ili otkucaja srca. MNS može uzrokovati smrt. Nemojte ponovno uzimati ADASUVE ako se pojavi MNS.
- Antipsihotici kao što je ADASUVE mogu uzrokovati radnje koje možda nećete moći kontrolirati kao što su pravljenje grimasa, plaženje jezika, cmoktanje, nabiranje usana, brzo treptanje ili brzo pomicanje nogu, ruku ili prstiju. Možda će se liječenje ADASUVE morati prekinuti u tim slučajevima.
- ADASUVE je potrebno davati oprezno kod bolesnika koji su intoksicirani ili delirantni.
- U povezanosti s liječenjem loksapinom prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Odmah potražite pomoć liječnika ako primijetite neke od sljedećih simptoma nakon primjene lijeka ADASUVE: prošireni osip, visoka tjelesna temperatura i uvećani limfni čvorovi.

Prije liječenja lijekom ADASUVE, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako:
- imate ili ste imali problema s disanjem kao što su astma ili druge kronične bolesti pluća kao što su bronhitis ili efizem
- imate ili ste imali problema sa srcem ili moždani udar
- imate ili ste imali visok ili nizak krvni tlak
- imate ili ste imali epileptičke napadaje (konvulzije)
- imate ili ste imali glaukom (povišen očni tlak)
- imate ili ste imali urinarnu retenciju (nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura)
- ste već upotrebljavali ADASUVE i razvili simptome piskanja ili nedostatka zraka
- ste ikada imali pokrete mišića ili oka koje niste mogli kontrolirati, nedostatak koordinacije, kontinuirano grčenje mišića, osjećaj nemira ili nesposobnost mirnog sjedenja
- ste osoba starije dobi s demencijom (gubitak pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti).
- ako ste ikad razvili teški prošireni osip na koži, visoku tjelesnu temperaturu i uvećane limfne čvorove nakon uzimanja loksapina.

Djeca i adolescenti
ADASUVE nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i ADASUVE
Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući:
- adrenalin
- lijekove za liječenje dišnih tegoba
- lijekove kod kojih postoji rizik epileptičkih napadaja (npr. klozapin, triciklici ili SSRI, tramadol, meflokin)
- lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti
- lorazepam ili druge lijekove koji djeluju na središnji živčani sustav (za liječenje tjeskobe, depresije, bolova ili za pomoć pri spavanju) ili bilo koje druge lijekove koji uzrokuju pospanost
- rekreacijske (ilegalne) droge
- lijekove kao što su fluvoksamin, propranolol, enoksacin i duge lijekove koji sprječavaju rad jetrenih enzima pod nazivom „CYP450 1A2“.
- lijekove za liječenje shizofrenije, depresije ili boli jer možete biti izloženiji riziku epileptičkih napadaja

Istodobna upotreba lijeka ADASUVE i adrenalina može uzrokovati pad krvnog tlaka.

ADASUVE s alkoholom
Budući da ADASUVE utječe na središnji žičani sustav, alkohol se mora izbjegavati za vrijeme uzimanja lijeka ADASUVE.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete dojiti tijekom do 48 sati nakon uzimanja lijeka ADASUVE i trebate odbaciti mlijeko proizvedeno za to vrijeme.

Sljedeći simptomi se mogu pojaviti kod novorođenčadi majki koji su opetovano uzimale antipsihotičke lijekove tijekom posljednja tri mjeseca trudnoće: drhtanje, ukočenost mišića i/ili slabost, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i poteškoće u hranjenju. Ako Vaše dijete razvije bilo koji od navedenih simptoma, obratite se svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nemojte upravljati vozilima ili strojevima nakon uzimanja lijeka ADASUVE sve dok ne saznate kako ADASUVE utječe na Vas budući da su kao nuspojave lijeka ADASUVE prijavljene omaglica, sedacija i pospanost.

3. Kako primjenjivati ADASUVE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 9,1 mg. Nakon 2 sata, Vaš liječnik Vam može propisati drugu dozu nakon pažljivog razmatranja Vašeg stanja te može smanjiti dozu na 4,5 mg ako vjeruje da je to prikladnija doza za liječenje Vašeg stanja.

Upotrijebit ćete ADASUVE pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre.

ADASUVE je za inhaliranje. Nakon što su Vam liječnik ili medicinska sestra pripremili ADASUVE, zamolit će Vas da uzmete uređaj u ruku, izdahnete i da stavite nastavak za usta u usta, udahnete lijek iz uređaja i nakratko zadržite dah.

Ako uzmete više lijeka ADASUVE nego što ste trebali

Ako ste zabrinuti da uzimate više lijeka ADASUVE nego što mislite da je potrebno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. Bolesnici koji su uzeli više lijeka ADASUVE nego što su trebali mogu iskusiti bilo koji od sljedećih simptoma: izniman umor ili pospanost, probleme s disanjem, nizak krvni tlak, nadraženost grla ili loš okus u ustima, pokrete mišića ili oka koje ne možete kontrolirati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru bez odlaganja i prestanite uzimati lijek:
- bilo koje simptome disanja kao što su piskanje, kašalj, nedostatak zraka ili pritisak u prsnom košu, jer to može značiti da lijek nadražuje Vaše dišne putove (što je manje česta pojava osim ako ne bolujete od astme ili KOPB-a);
- laganu ošamućenost ili nesvjesticu, jer to može značiti da Vam lijek snižava krvni tlak (manje česta pojava);
- pogoršanje uznemirenosti ili zbunjenost, naročito u kombinaciji s vrućicom ili ukočenošću mišića (rijetka pojava). To može biti povezano s teškim stanjem koje se zove maligni neuroleptički sindrom (MNS)

Također se obratite svom liječniku ako imate bilo koju od ovih nuspojava koje se isto tako mogu pojaviti s drugim oblicima ovog lijeka:

Vrlo često (može se javiti kod više od 1 na 10 osoba): loš okus u ustima ili pospanost.

Često (može se javiti kod do 1 na 10 osoba): omaglica, nadraženost grla, suha usta ili umor.

Manje često (može se javiti kod do 1 na 100 osoba): pokreti mišića ili oka koje ne možete kontrolirati, nedostatak koordinacije, kontinuirano grčenje mišića, osjećaj nemira ili nesposobnost mirnog sjedenja.

Dodatne nuspojave koje su povezane s dugoročnom upotrebom loksapina kroz usta i koje se mogu odnositi na ADASUVE uključuju nesvjesticu nakon ustajanja, ubrzani puls, povišen krvni tlak, zamućen vid, suhe oči i smanjeno mokrenje.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADASUVE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

ADASUVE se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na označavanju lijeka. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnoj vrećici do upotrebe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

ADASUVE se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je vrećica otvorena ili potrgana ili bilo kakve znakove fizičkog oštećenja inhalatora.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADASUVE sadrži
Djelatna tvar je loksapin. Svaki jednodozni inhalator sadrži 5 mg loksapina i osigurava dozu od 4,5 mg loksapina.

Kako ADASUVE izgleda i sadržaj pakiranja
ADASUVE 4,5 mg prašak inhalata, dozirani, sastoji se od jednodoznog bijelog plastičnog inhalatora za jednokratnu upotrebu koji sadrži loksapin. Svaki inhalator je pakiran u hermetički zatvorenu vrećicu od folije. ADASUVE 4,5 mg se isporučuje u kutiji s 1 ili 5 jednodoznih inhalatora.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Španjolska

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

Barcelona, Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Česká republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

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

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

Eesti
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

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

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

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

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

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

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

Italia
Angelini S.p.A.

Lietuva
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

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

Magyarország
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenská republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Suomi/Finland
Ferrer Internacional, S.A.

Tel: +39 06 780531

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

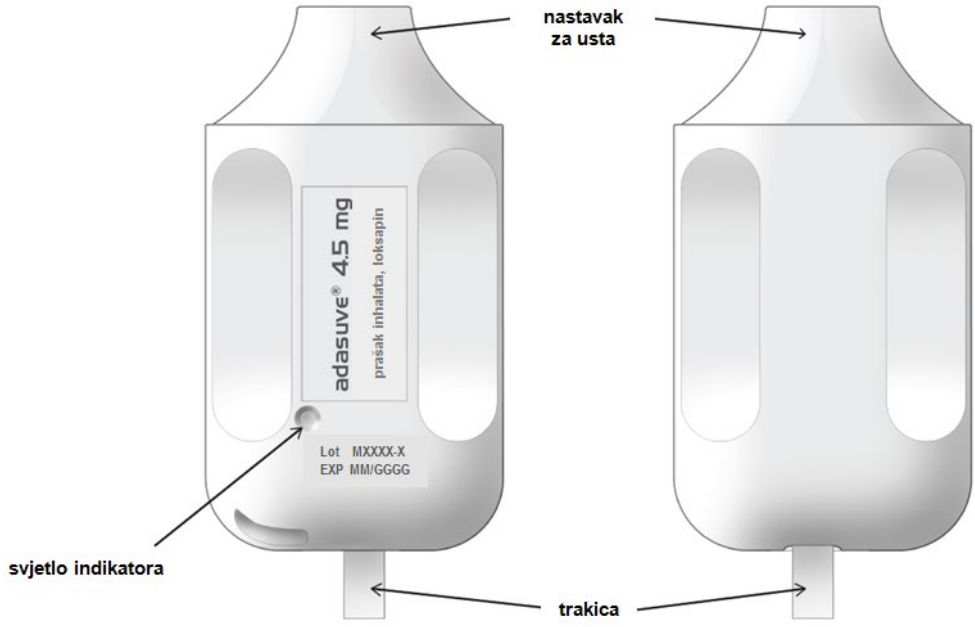
Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Prije primjene pročitajte cijelu uputu. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za više informacija.

Upoznavanje s lijekom ADASUVE: Donje slike prikazuju važna obilježja lijeka ADASUVE.

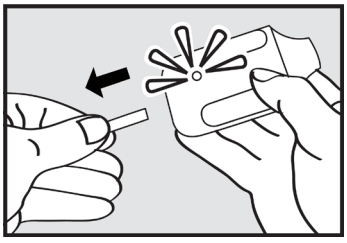


- ADASUVE se isporučuje u hermetički zatvorenoj vrećici.
- Kad se ADASUVE izvadi iz vrećice, svjetlo indikatora je ugašeno.
- Svjetlo se pali (zeleno) kad se izvuče trakica. Inhalator je tada spreman za upotrebu.
- Svjetlo indikatora se automatski ponovno gasi kad se lijek udahne.

Pročitajte sljedećih 5 koraka prije davanja lijeka ADASUVE bolesniku.



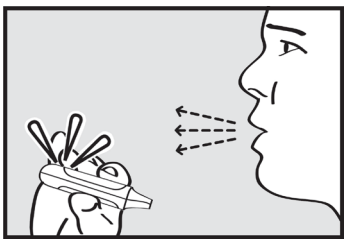
1. Otvorite vrećicu
Ne otvarajte vrećicu dok niste spremni za primjenu lijeka.
Otvorite vrećicu od folije kidanjem i izvadite inhalator iz pakiranja.



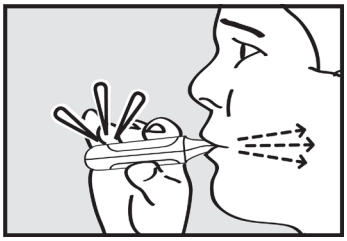
2. Povucite trakicu
Čvrsto povucite plastičnu trakicu na stražnjoj strani inhalatora. Upalit će se zeleno svjetlo koje pokazuje da je inhalator spreman za upotrebu.

Upotrijebite u roku od *15* minuta nakon uklanjanja trakice (ili dok se ne ugasi zeleno svjetlo) kako biste spriječili automatsku deaktivaciju inhalatora.

Dajte bolesniku upute da:

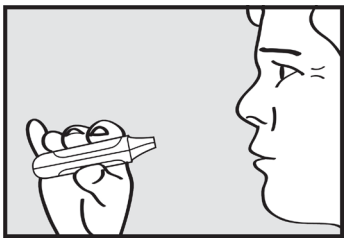


3. Izdahne
Drži inhalator podalje od usta i izdahne u potpunosti kako bi ispraznio pluća.



4. Udahne
Udahne kroz nastavak za usta kontinuiranim dubokim udahom.

VAŽNO: Provjerite je li se ugasilo zeleno svjetlo nakon što je bolesnik udahnuo.



5. Zadrži dah
Ukloni nastavak za usta iz usta i kratko zadrži dah.

NAPOMENA: Ako zeleno svjetlo ostane upaljeno nakon što bolesnik udahne, uputite bolesnika da ponovi korake 3 do 5.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

ADASUVE 9,1 mg prašak inhalata, dozirani
loksapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADASUVE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADASUVE
3. Kako primjenjivati ADASUVE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADASUVE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADASUVE i za što se koristi

ADASUVE sadrži djelatnu tvar pod nazivom loksapin, koja pripada skupini lijekova pod nazivom antipsihotici. ADASUVE djeluje tako da blokira određene kemijske spojeve u mozgu (zvane neurotransmiteri) kao što su dopamin i serotonin što uzrokuje umirujuće djelovanje i smanjuje agresivno ponašanje.

ADASUVE se upotrebljava za liječenje akutnih simptoma blage do umjerene uznemirenosti koji se mogu pojaviti u odraslih bolesnika oboljelih od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja. Te bolesti karakteriziraju sljedeći simptomi:

- (Shizofrenija) Osluškivanje, viđenje ili osjećanje stvari koje se stvarno ne događaju, sumnjičavost, pogrešne predodžbe, nepovezan govor i ponašanje i emocionalna ravnodušnost. Osobe u takvim stanjima također mogu biti depresivne, imati osjećaj krivnje, tjeskobe ili napetosti.
- (Bipolarni poremećaj) Osjećaj „ushićenosti“, višak energije, potreba za puno manje sna nego je to uobičajeno, vrlo brzi govor uz bujicu misli i ponekad visoka razdražljivost.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADASUVE

Nemojte uzimati ADASUVE
- ako ste alergični na loksapin ili amoksapin;
- ako imate simptome piskanja ili nedostatka zraka;
- ako imate poteškoća s plućima kao što su astma ili kronična opstruktivna plućna bolest (koju Vaš liječnik možda zove „KOPB“).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete ADASUVE kako bi se odredilo je li to primjeren lijek za Vas.

- ADASUVE može uzrokovati suženje dišnih putova (bronhospazam), piskanje, kašalj, osjećaj pritiska u prsnom košu ili nedostatak zraka. Obično se to može dogoditi u roku od 25 minuta od uporabe.

- Maligni neuroleptički sindrom (MNS) je skup simptoma koji se mogu pojaviti ako uzimate antipsihotičke lijekove, uključujući i ADASUVE. Ti simptomi mogu biti visoka temperatura, krutost mišića, nepravilan ili ubrzan rad srca ili otkucaja srca. MNS može uzrokovati smrt. Nemojte ponovno uzimati ADASUVE ako se pojavi MNS.
- Antipsihotici kao što je ADASUVE mogu uzrokovati radnje koje možda nećete moći kontrolirati kao što su pravljenje grimasa, plaženje jezika, cmoktanje, nabiranje usana, brzo treptanje ili brzo pomicanje nogu, ruku ili prstiju. Možda će se liječenje ADASUVE morati prekinuti u tim slučajevima.
- ADASUVE je potrebno davati oprezno kod bolesnika koji su intoksicirani ili delirantni.
- U povezanosti s liječenjem loksapinom prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Odmah potražite pomoć liječnika ako primijetite neke od sljedećih simptoma nakon primjene lijeka ADASUVE: prošireni osip, visoka tjelesna temperatura i uvećani limfni čvorovi.

Prije liječenja lijekom ADASUVE, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako:
- imate ili ste imali problema s disanjem kao što su astma ili druge kronične bolesti pluća kao što su bronhitis ili efizem
- imate ili ste imali problema sa srcem ili moždani udar
- imate ili ste imali visok ili nizak krvni tlak
- imate ili ste imali epileptičke napadaje (konvulzije)
- imate ili ste imali glaukom (povišen očni tlak)
- imate ili ste imali urinarnu retenciju (nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura)
- ste već upotrebljavali ADASUVE i razvili simptome piskanja ili nedostatka zraka
- ste ikada imali pokrete mišića ili oka koje niste mogli kontrolirati, nedostatak koordinacije, kontinuirano grčenje mišića, osjećaj nemira ili nesposobnost mirnog sjedenja
- ste osoba starije dobi s demencijom (gubitak pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti).
- ako ste ikad razvili teški prošireni osip na koži, visoku tjelesnu temperaturu i uvećane limfne čvorove nakon uzimanja loksapina.

Djeca i adolescenti
ADASUVE nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih do 18 godina.

Drugi lijekovi i ADASUVE
Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući:
- adrenalin
- lijekove za liječenje dišnih tegoba
- lijekove kod kojih postoji rizik epileptičkih napadaja (npr. klozapin, triciklici ili SSRI, tramadol, meflokin)
- lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti
- lorazepam ili druge lijekove koji djeluju na središnji živčani sustav (za liječenje tjeskobe, depresije, bolova ili za pomoć pri spavanju) ili bilo koje druge lijekove koji uzrokuju pospanost
- rekreacijske (ilegalne) droge
- lijekove kao što su fluvoksamin, propranolol, enoksacin i duge lijekove koji sprječavaju rad jetrenih enzima pod nazivom „CYP450 1A2“.
- lijekove za liječenje shizofrenije, depresije ili boli jer možete biti izloženiji riziku epileptičkih napadaja

Istodobna upotreba ADASUVE i adrenalina može uzrokovati pad krvnog tlaka.

ADASUVE s alkoholom
Budući da ADASUVE utječe na središnji žičani sustav, alkohol se mora izbjegavati za vrijeme uzimanja lijeka ADASUVE.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ne smijete dojiti tijekom do 48 sati nakon uzimanja lijeka ADASUVE i trebate odbaciti mlijeko proizvedeno za to vrijeme.

Sljedeći simptomi se mogu pojaviti kod novorođenčadi majki koji su opetovano uzimale antipsihotičke lijekove tijekom posljednja tri mjeseca trudnoće: drhtanje, ukočenost mišića i/ili slabost, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i poteškoće u hranjenju. Ako Vaše dijete razvije bilo koji od navedenih simptoma, obratite se svom liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nemojte upravljati vozilima ili strojevima nakon uzimanja lijeka ADASUVE sve dok ne saznate kako ADASUVE utječe na Vas budući da su kao nuspojave lijeka ADASUVE prijavljene omaglica, sedacija i pospanost.

3. Kako primjenjivati ADASUVE

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili medicinska sestra. Provjerite sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 9,1 mg. Nakon 2 sata, Vaš liječnik Vam može propisati drugu dozu nakon pažljivog razmatranja Vašeg stanja te može smanjiti dozu na 4,5 mg ako vjeruje da je to prikladnija doza za liječenje Vašeg stanja.

Upotrijebit ćete ADASUVE pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre.

ADASUVE je za inhaliranje. Nakon što su Vam liječnik ili medicinska sestra pripremio/la ADASUVE, zamolit će Vas da uzmete uređaj u ruku, izdahnete i da stavite nastavak za usta u usta, udahnete lijek iz uređaja i nakratko zadržite dah.

Ako uzmete više ADASUVE nego što ste trebali

Ako ste zabrinuti da uzimate više lijeka ADASUVE nego što mislite da je potrebno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. Bolesnici koji su uzeli više lijeka ADASUVE nego što su trebali mogu iskusiti bilo koji od sljedećih simptoma: izniman umor ili pospanost, problemi s disanjem, nizak krvni tlak, nadraženost grla ili loš okus u ustima, pokrete mišića ili oka koje ne možete kontrolirati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru bez odlaganja i prestanite uzimati lijek:
- bilo koje simptome disanja kao što su piskanje, kašalj, nedostatak zraka ili pritisak u prsnom košu, jer to može značiti da lijek nadražuje Vaše dišne putove (što je manje česta pojava osim ako ne bolujete od astme ili KOPB-a);
- laganu ošamućenost ili nesvjesticu, jer to može značiti da Vam lijek snižava krvni tlak (manje česta pojava);
- pogoršanje uznemirenosti ili zbunjenost, naročito u kombinaciji s vrućicom ili ukočenošću mišića (rijetka pojava). To može biti povezano s teškim stanjem koje se zove maligni neuroleptički sindrom (MNS)

Također se obratite svom liječniku ako imate bilo koju od ovih nuspojava koje se isto tako mogu pojaviti s drugim oblicima ovog lijeka:

Vrlo često (može se javiti kod više od 1 na 10 osoba): loš okus u ustima ili pospanost.

Često (može se javiti kod do 1 na 10 osoba):omaglica, nadraženost grla, suha usta ili umor.

Manje često (može se javiti kod do 1 na 100 osoba): pokreti mišića ili oka koje ne možete kontrolirati, nedostatak koordinacije, kontinuirano grčenje mišića, osjećaj nemira ili nesposobnost mirnog sjedenja.

Dodatne nuspojave koje su povezane s dugoročnom upotrebom loksapina kroz usta i koje se mogu odnositi na ADASUVE uključuju nesvjesticu nakon ustajanja, ubrzani puls, povišen krvni tlak, zamućen vid, suhe oči i smanjeno mokrenje.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADASUVE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

ADASUVE se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na označavanju lijeka. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnoj vrećici do upotrebe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

ADASUVE se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je vrećica otvorena ili potrgana ili bilo kakve znakove fizičkog oštećenja inhalatora.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADASUVE sadrži
Djelatna tvar je loksapin. Svaki jednodozni inhalator sadrži 10 mg loksapina i osigurava dozu od 9,1 mg loksapina.

Kako ADASUVE izgleda i sadržaj pakiranja
ADASUVE 9,1 mg prašak inhalata, dozirani, sastoji se od jednodoznog bijelog plastičnog inhalatora za jednokratnu upotrebu koji sadrži loksapin. Svaki inhalator je pakiran u hermetički zatvorenu vrećicu od folije. ADASUVE 9,1 mg se isporučuje u kutiji s 1 ili 5 jednodoznih inhalatora.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona
Španjolska

Proizvođač
Ferrer Internacional, S.A.

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

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

Česká republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

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

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

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

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

Eesti
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

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

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

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

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

Polska
AOP Orphan Pharmaceuticals Poland
Sp. z o. o.
Tel: +48 22 5424068

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

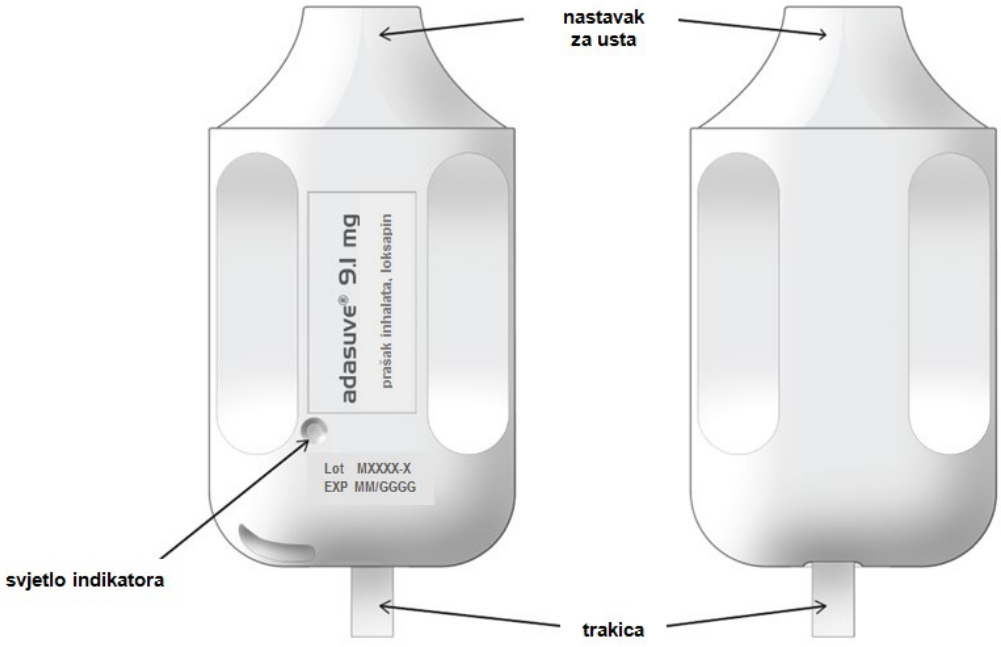
Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Prije primjene pročitajte cijelu uputu. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za više informacija.

Upoznavanje s lijekom ADASUVE: Donje slike prikazuju važna obilježja lijeka ADASUVE.



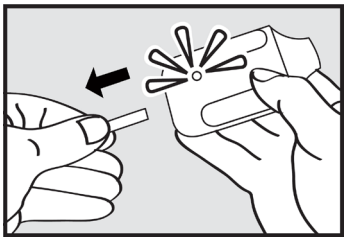
- ADASUVE se isporučuje u hermetički zatvorenoj vrećici.
- Kad se ADASUVE izvadi iz vrećice, svjetlo indikatora je ugašeno.

- Svjetlo se pali (zeleno) kad se izvuče trakica. Inhalator je tada spreman za upotrebu.
- Svjetlo indikatora se automatski ponovno gasi kad se lijek udahne.

Pročitajte sljedećih 5 koraka prije davanja lijeka ADASUVE bolesniku.



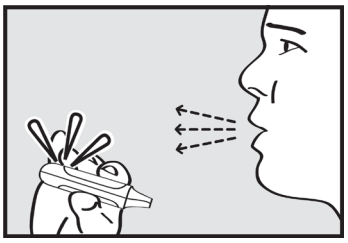
1. Otvorite vrećicu
Ne otvarajte vrećicu dok niste spremni za primjenu lijeka.
Otvorite vrećicu od folije kidanjem i izvadite inhalator iz pakiranja.



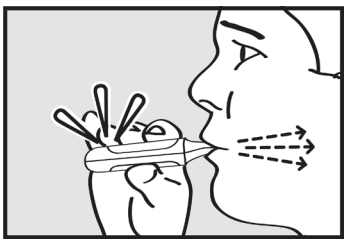
2. Povucite trakicu
Čvrsto povucite plastičnu trakicu na stražnjoj strani inhalatora. Upalit će se zeleno svjetlo koje pokazuje da je inhalator spreman za upotrebu.

Upotrijebite u roku od *15* minuta nakon uklanjanja trakice (ili dok se ne ugasi zeleno svjetlo) kako biste spriječili automatsku deaktivaciju inhalatora.

Dajte bolesniku upute da:

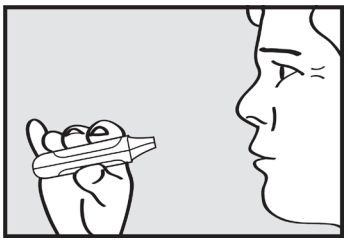


3. Izdahne
Drži inhalator podalje od usta i izdahne u potpunosti kako bi ispraznio pluća.



4. Udahne
Udahne kroz nastavak za usta kontinuiranim dubokim udahom.

VAŽNO: Provjerite je li se ugasilo zeleno svjetlo nakon što je bolesnik udahnuo.



5. Zadrži dah
Ukloni nastavak za usta iz usta i kratko zadrži dah.

NAPOMENA: Ako zeleno svjetlo ostane upaljeno nakon što bolesnik udahne, uputite bolesnika da ponovi korake 3 do 5.

Prilog IV.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za loksapin (prašak inhalata, dozirani), znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o reakciji na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) iz literature, uključujući izvješće o slučaju s vrlo jakim dokazima (potvrđena dijagnoza DRESS-a s rezultatom RegiSCAR 6 i pozitivan kožni test na loksapin), PRAC smatra da je uzročna povezanost između loksapina (prašak inhalata, dozirani) i DRESS-a barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže loksapin (prašak inhalata, dozirani) potrebno u skladu s time izmijeniti.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za loksapin (prašak inhalata, dozirani), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) loksapin (prašak inhalata, dozirani) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.