

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADASUVE 4,5 mg polvo para inhalación (unidosis)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalador de dosis única contiene 5 mg de loxapina y proporciona 4,5 mg de loxapina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (unidosis) (polvo para inhalación).

Dispositivo blanco con una boquilla en un extremo y una pestaña que sobresale en el otro extremo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ADASUVE está indicado para el control rápido de la agitación de leve a moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los pacientes deben recibir tratamiento regular inmediatamente después de controlar los síntomas de agitación aguda.

4.2 Posología y forma de administración

ADASUVE se debe administrar en un entorno médico bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Los pacientes deben ser observados durante la primera hora después de administrar cada dosis para detectar posibles signos y síntomas de broncoespasmo.

Se debe disponer de tratamiento broncodilatador con beta-agonistas de acción corta para tratar posibles efectos adversos respiratorios graves (broncoespasmo).

Posología

La dosis de inicio recomendada de ADASUVE es 9,1 mg. Como esta dosis no se puede conseguir con esta presentación (ADASUVE 4,5 mg), se debe utilizar inicialmente la presentación ADASUVE 9,1 mg. En caso necesario, se puede administrar una segunda dosis a las 2 horas de la primera. No se administrarán más de dos dosis.

Se puede administrar una dosis menor, de 4,5 mg, si el paciente no toleró la primera dosis de 9,1 mg o si el médico decide que es más adecuada una dosis inferior.

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes mayores de 65 años de edad. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal y/o hepática

ADASUVE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se dispone de datos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en niños (menores de 18 años de edad). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía inhalatoria. El medicamento se envasa en una bolsa sellada.

Cuando sea necesario, se extrae el producto de la bolsa. Una vez retirada la pestaña, aparece una luz verde, que indica que el producto está listo para usar (Nota: una vez retirada la pestaña, el producto se debe utilizar en un plazo de 15 minutos). Para administrar el medicamento, el paciente inhala a través de una boquilla con una inspiración profunda y continuada. Una vez realizada la inhalación, se retira la boquilla de la boca y se contiene la respiración unos segundos. El medicamento se habrá administrado cuando la luz verde se apague. Es posible que el dispositivo exterior se caliente durante el uso. Esto es normal.

Las instrucciones completas sobre el uso de ADASUVE se encuentran en la sección de información para el profesional sanitario del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a la amoxapina.

Pacientes con signos/síntomas respiratorios agudos (p.ej., sibilancias) o con enfermedad activa de las vías respiratorias (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] (ver la sección 4.4.)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es importante un uso correcto del inhalador ADASUVE para la administración de la dosis completa de loxapina.

Los profesionales sanitarios se deben asegurar que el paciente utiliza el inhalador adecuadamente.

ADASUVE puede tener una eficacia limitada en los pacientes que están tomando medicamentos concomitantes, principalmente otros antipsicóticos.

Broncoespasmo

Tras la administración de ADASUVE se ha notificado broncoespasmo, especialmente en pacientes con asma o EPOC, y se notificó normalmente dentro de los 25 minutos posteriores a la dosificación (ver sección 4.8). Por tanto, ADASUVE está contraindicado en pacientes con asma o EPOC, así como en pacientes con signos/síntomas respiratorios agudos (p. ej., sibilancias) (ver sección 4.3). ADASUVE no ha sido investigado en pacientes con otras formas de enfermedad pulmonar. Se recomienda observar a los pacientes durante la primera hora para detectar signos y síntomas de broncoespasmo después de la administración de ADASUVE.

En pacientes que pueden desarrollar broncoespasmo, se debe considerar el tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción corta, por ejemplo, salbutamol (ver las secciones 4.2 y 4.8).

ADASUVE no se debe volver a administrar a pacientes que hayan desarrollado algún signo/síntoma respiratorio (ver la sección 4.3).

Hipoventilación

Dados los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) de loxapina, ADASUVE se debe usar con precaución en pacientes con afectación respiratoria, como por ejemplo, pacientes con descenso en el nivel de conciencia o pacientes con depresión del SNC por alcoholismo u otros medicamentos de acción central, por ejemplo, ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. (ver la sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

ADASUVE no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada, incluidos los pacientes con psicosis relacionada con demencia. En los estudios clínicos realizados con medicamentos antipsicóticos atípicos y convencionales se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte frente a los tratados con placebo. ADASUVE no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Síntomas extrapiramidales

Los síntomas extrapiramidales (como la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. ADASUVE se debe utilizar con precaución en pacientes con historial conocido de síntomas extrapiramidales.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con loxapina, se debe considerar la interrupción del mismo. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y signos de inestabilidad autónoma (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta sin razón aparente sin otras manifestaciones clínicas de SNM, se debe suspender el tratamiento con ADASUVE.

Hipotensión

Se ha referido hipotensión leve en ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes agitados tratados con ADASUVE. Si se requiere la administración de vasopresores, se prefiere utilizar noradrenalina o fenilefrina. No se recomienda el uso de adrenalina, ya que la estimulación de los beta-adrenoceptores puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo parcial de los alfa-adrenoceptores inducido por loxapina (ver la sección 4.5.).

Cardiovasculares

No se dispone de datos sobre el uso de ADASUVE en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispondrían a los pacientes a sufrir hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensores).

Intervalo QT

La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada a dosis únicas o repetidas de ADASUVE. Se debe actuar con precaución cuando ADASUVE se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Se desconoce el posible riesgo de prolongación de QTc debido a la interacción con medicamentos que se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc.

Crisis/Convulsiones

Loxapina se debe utilizar con precaución en pacientes con historial conocido de convulsiones, ya que disminuye el umbral de las convulsiones. Se han referido crisis en pacientes tratados con loxapina oral a niveles de dosis antipsicóticas y se pueden producir en pacientes epilépticos, incluso aunque se mantenga la terapia con fármacos anticonvulsivos de rutina (ver la sección 4.5).

Actividad anticolinérgica

Dada la acción anticolinérgica, ADASUVE se debe administrar con precaución en pacientes con glaucoma o tendencia a retención de orina, en particular con la administración concomitante de medicamentos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico.

Intoxicación o enfermedad física (delirio)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes con agitación por intoxicación o enfermedad física (delirio). Se debe utilizar ADASUVE con precaución en pacientes intoxicados o con delirio (ver la sección 4.5).

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se ha notificado reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), que puede poner en peligro la vida o ser mortal, en relación con el uso de productos que contienen loxapina. Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas del síndrome de DRESS y se les debe someter a una estricta vigilancia para detectar posibles reacciones cutáneas. Si un paciente desarrolla síndrome de DRESS con el uso de loxapina, el tratamiento con productos que contengan loxapina no debe reiniciarse.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de benzodiacepinas u otros hipnosedantes o depresores respiratorios se puede asociar a una sedación excesiva y a depresión o fallo respiratorio. Si se considera necesario administrar benzodiacepinas además de loxapina, se debe monitorizar que no se produzca una sedación excesiva o hipotensión ortostática en los pacientes.

Un estudio de loxapina inhalada y 1 mg de lorazepam intramuscular en combinación mostró efectos no significativos en la frecuencia respiratoria, la oximetría de pulso, la presión arterial o la frecuencia cardíaca comparado con cualquiera de los dos medicamentos administrados individualmente. No se han estudiado dosis superiores de lorazepam. Los efectos de la combinación en la sedación parecen ser aditivos.

Potencial de que ADASUVE afecte a otros medicamentos

No cabe esperar que la loxapina produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos que o bien se metabolizan a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450) o son glucuronizados por las uridin 5'-difosfoglucoronosil transferasas humanas (UGTs).

Se recomienda actuar con precaución si se combina loxapina con otros medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de las convulsiones, por ejemplo fenotiazinas o butirofenonas, clozapina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tramadol, mefloquina (ver la sección 4.4).

En estudios *in vitro* se ha indicado que loxapina no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), pero sí la inhibe. No obstante, a concentraciones terapéuticas no se cree que inhiba el transporte mediado por la P-gp de otros medicamentos de un modo clínicamente significativo.

Dado que los principales efectos de loxapina son sobre el SNC, se debe utilizar ADASUVE con precaución en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. El uso de loxapina en pacientes con intoxicación por alcohol o medicamentos (prescritos o ilícitos) no se ha evaluado. La loxapina puede producir depresión respiratoria grave si se combina con otros depresores del SNC (ver la sección 4.4).

Potencial de que otros medicamentos afecten a ADASUVE

Loxapina es un sustrato de las monooxigenasas que contienen flavina (FMO) y de varias isoenzimas del citocromo CYP450. Por tanto, el riesgo de interacciones metabólicas causadas por un efecto sobre una isoforma individual es limitado. Se debe actuar con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con otros medicamentos inhibidores o inductores de estas enzimas, en concreto si se sabe que el medicamento concomitante inhibe o induce varias de las enzimas implicadas en el metabolismo de loxapina. Dichos medicamentos pueden modificar la eficacia y la seguridad de ADASUVE de un modo irregular. Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino, propranolol y refecoxib)

Adrenalina

La administración conjunta de loxapina y adrenalina puede dar lugar a un empeoramiento de la hipotensión (ver la sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los recién nacidos expuestos repetidamente a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de gravedad y duración variable tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe considerar vigilar estrechamente a los recién nacidos. ADASUVE solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce la magnitud de la excreción de loxapina o sus metabolitos en la leche materna. No obstante, se ha demostrado que loxapina y sus metabolitos son transportados en la leche de perras lactantes. Se recomienda que las mujeres no amamanten durante un periodo de 48 horas tras la administración de loxapina y que desechen la leche producida durante ese periodo.

Fertilidad

No se dispone de datos específicos sobre la fertilidad en seres humanos. Se sabe que en seres humanos, el tratamiento prolongado con antipsicóticos puede conducir a pérdida de la libido y amenorrea. En ratas hembra se han observado efectos sobre la reproducción (ver la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADASUVE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Dado que puede causar somnolencia / sedación, fatiga o mareos, los pacientes no deben manejar maquinaria peligrosa, incluidos vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que loxapina no les afecta de forma negativa (ver la sección 4.8.).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas a partir de datos de estudios clínicos se basa en dos ensayos clínicos de fase 3 y uno de fase 2A de corta duración (24 horas) y controlados con placebo, que reclutaron 524 pacientes adultos con agitación asociada a esquizofrenia.

En estos estudios, el broncoespasmo se encontró con poca frecuencia. Sin embargo, en ensayos específicos de seguridad clínica de fase 1 en sujetos con asma o EPOC, se notificó broncoespasmo con frecuencia, y a menudo requirió tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción corta. Por tanto, está contraindicado ADASUVE en pacientes con asma, EPOC u otra enfermedad activa de las vías respiratorias (ver sección 4.3).

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con ADASUVE fueron disgeusia, sedación/somnolencia y mareos (los mareos fueron más habituales tras el tratamiento con placebo que con loxapina).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas a continuación se clasifican usando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: sedación/somnolencia
Frecuentes: mareos
Poco frecuentes: distonía, discinesia, oculogiria, temblor, acatisia/inquietud
Trastornos vasculares
Poco frecuentes: hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: irritación de garganta
Poco frecuentes: broncoespasmo (incluida disnea)
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: disgeusia
Frecuentes: sequedad de boca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: fatiga

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Broncoespasmo

En ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes con agitación asociada a esquizofrenia o trastorno bipolar sin enfermedad activa de las vías respiratorias, el broncoespasmo y posibles síntomas de broncoespasmo (que incluye notificaciones de sibilancias, disnea o tos) fueron poco frecuente en los pacientes tratados con ADASUVE. No obstante, en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con asma persistente de leve a moderada o con EPOC de moderada a grave, las reacciones adversas de broncoespasmo fueron muy frecuentes. La mayoría de estos acontecimientos se produjo en los 25 minutos posteriores a la dosis, fueron de gravedad leve a moderada y se pudieron aliviar con un broncodilatador inhalado.

Reacciones adversas observadas con el uso de loxapina oral crónica

Con la administración oral crónica de loxapina se notificaron reacciones adversas entre las que se incluyen sedación y somnolencia, síntomas extrapiramidales (p. ej., temblor, acatisia, rigidez y distonía), efectos cardiovasculares (p. ej., taquicardia, hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, mareos y síncope) y efectos anticolinérgicos (p. ej., xeroftalmia, visión borrosa y retención urinaria).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis con ADASUVE en los estudios clínicos.

Síntomas

En caso de sobredosis accidental, los signos y síntomas dependerán del número de unidades tomadas y de la tolerabilidad de cada paciente. Como cabría esperar a partir de las acciones farmacológicas de loxapina, los hallazgos clínicos pueden variar desde depresión leve del SNC y del sistema cardiovascular a hipotensión profunda, depresión respiratoria e inconsciencia (ver la sección 4.4). Se debe tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan síntomas extrapiramidales y/o crisis convulsivas. También se ha notificado insuficiencia renal tras sobredosis de loxapina oral.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis es esencialmente sintomático y de apoyo. La hipotensión grave podría responder a la administración de noradrenalina o fenilefrina. No se debe usar adrenalina, ya que su uso en pacientes con bloqueo adrenérgico parcial puede reducir más la presión arterial (ver las secciones 4.4 y 4.5.). Las reacciones extrapiramidales graves se tratan con medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos o con difenhidramina clorhidrato y se iniciará terapia con anticonvulsivos según esté indicado. Otras medidas incluyen oxígeno y fluidos intravenosos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, antipsicóticos, código ATC: N05AH01

La eficacia de loxapina parece estar mediada por el antagonismo de alta afinidad de los receptores dopaminérgicos D2 y los serotoninérgicos 5-HT2A. Loxapina se une a los receptores noradrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos, y su interacción con estos sistemas puede influir sobre el espectro de sus efectos farmacológicos.

Se han observado cambios en el nivel de excitabilidad de las áreas inhibitorias subcorticales en varias especies animales asociados con efectos calmantes y de supresión del comportamiento agresivo.

Eficacia clínica

En los dos estudios de fase 3 participaron pacientes con agitación aguda de nivel al menos moderado (14 o más en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Componente Excitado (PEC) (mal control de los impulsos, tensión, hostilidad, falta de colaboración y excitación). La inclusión en el estudio 004-301 requirió un diagnóstico de esquizofrenia. La inclusión en el estudio 004-302 requirió un diagnóstico de trastorno bipolar (episodio maníaco actual o mixto). Los pacientes presentaban una enfermedad psiquiátrica significativa y de larga duración (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a edición (DSM-IV)), basada en los años desde el diagnóstico y las hospitalizaciones

previas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo, ADASUVE 4,5 mg y ADASUVE 9,1 mg.

La media de edad de los pacientes aleatorizados fue de 43,1 años en el estudio 004-301 y de 40,8 años en el estudio 004-302. Los adultos jóvenes (18-25 años de edad) apenas estaban representados en ninguno de los ensayos (7,3%). Las mujeres en el ensayo de esquizofrenia apenas estaban representadas (26,5%) y aproximadamente la mitad de los pacientes eran varones (49,7%) en el estudio 004-302. Alrededor del 35% de los pacientes con esquizofrenia estaba tomando antipsicóticos en el momento de la administración, mientras que aproximadamente el 13% de los pacientes con trastorno bipolar estaba tomando estos fármacos. La mayoría de los pacientes en ambos estudios de fase 3 eran fumadores, aproximadamente el 82% de los pacientes con esquizofrenia y el 74% de los enfermos de trastorno bipolar.

Tras la primera dosis se administró una segunda dosis al menos 2 horas después si la agitación no había remitido suficientemente. Se administró una tercera dosis en caso necesario al menos 4 horas después de la segunda. Si estaba médicalemente indicado, se administró medicación de rescate (lorazepam intramuscular). El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en la puntuación PEC desde el valor basal hasta las 2 horas de la dosis 1 para ambas dosis de ADASUVE comparado con placebo. Entre los otros criterios de valoración estaban los pacientes respondedores en términos de PEC y de Impresión Global Clínica- Mejoría (CGI-I) a las 2 horas de la primera dosis y el número total de pacientes por grupo que recibió 1, 2 o 3 dosis de medicación del estudio con y sin medicación de rescate. Se consideraron pacientes respondedores los que presentaban una disminución $\geq 40\%$ con respecto al valor basal en la puntuación PEC total o los pacientes con una puntuación CGI-I de 1 (ha mejorado mucho) o 2 (ha mejorado bastante).

La disminución de la agitación fue evidente 10 minutos después de la dosis 1, el primer tiempo de evaluación, y en todas las evaluaciones posteriores durante el periodo de evaluación de 24 horas, para las dosis de 4,5 mg y de 9,1 mg en pacientes tanto con esquizofrenia como con trastorno bipolar.

El análisis de los subconjuntos de poblaciones (edad, raza y sexo) no reveló ninguna diferencia en la capacidad de respuesta diferencial en base a este agrupamiento.

Para los resultados principales, ver la tabla siguiente.

Resultados principales de los estudios fundamentales de eficacia: comparaciones entre ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg y placebo

	Pacientes del estudio	004-301 Esquizofrenia			004-302 Trastorno bipolar		
		Tratamiento N	PBO 115	4.5 mg 116	9.1 mg 112	PBO 105	4,5mg 104
PEC Cambio	Basal	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Cambio a las 2 horas de la dosis	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	DT	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC Respondedores	A los 30 minutos de la dosis	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	A las 2 horas de la dosis	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%

	Pacientes del estudio	004-301 Esquizofrenia			004-302 Trastorno bipolar		
		Tratamiento N	PBO 115	4.5 mg 116	9.1 mg 112	PBO 105	4,5mg 104
CGI-I Responde-dores	% de CGI-I de los pacientes que respondieron	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Nº de dosis necesarias	Una	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Dos	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Tres	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Rescate	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

Respondedores en términos de PEC = cambio $\geq 40\%$ con respecto al PEC basal;

Respondedores en términos de CGI-I = Puntuación de 1 (ha mejorado mucho) o 2 (ha mejorado bastante)

PBO = placebo DT=Desviación típica

En un estudio de soporte de fase 2 de dosis única con un total de 129 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, la disminución del cambio del PEC tras 2 horas fue -5,0 para placebo, -6,7 para ADASUVE 4,5 mg, y -8,6 (p<0,001) para ADASUVE 9,1 mg. Se administró medicación de rescate en el 32,6%, 11,1% y 14,6% de los pacientes respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de estudios con ADASUVE en el subgrupo de población pediátrica desde el nacimiento hasta menos de 12 años de edad para el tratamiento de la esquizofrenia y en el subgrupo desde el nacimiento hasta menos de 10 años de edad para el tratamiento del trastorno bipolar (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios con ADASUVE en el subgrupo de población pediátrica desde los 12 años de edad hasta menos de 18 años para el tratamiento de la esquizofrenia y en el subgrupo desde los 10 años hasta menos de 18 para el tratamiento del trastorno bipolar (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de ADASUVE tuvo como resultado una absorción rápida de loxapina con una mediana de tiempo de la concentración máxima en plasma ($T_{máx}$) en 2 minutos. La exposición a loxapina en las primeras 2 horas tras la administración (AU_{0-2h} , una medida de exposición precoz que es relevante para el inicio del efecto terapéutico) fue de 25,6 ng*h/ml para la dosis de 4,5 mg y de 66,7 ng*h/ml para la dosis de 9,1 mg en pacientes sanos.

Los parámetros farmacocinéticos de loxapina se determinaron en pacientes tratados con regímenes estables y crónicos de antipsicóticos tras la administración repetida de ADASUVE cada 4 horas para un total de 3 dosis (4,5 mg o 9,1 mg). Las concentraciones máximas medias en plasma fueron

similares tras la primera y la tercera dosis de ADASUVE, lo que indica una acumulación mínima durante el intervalo de administración de 4 horas.

Distribución

Loxapina se elimina rápidamente del plasma y se distribuye a los tejidos. Los estudios en animales tras la administración oral indican una distribución inicial preferente en los pulmones, el cerebro, el bazo, el corazón y los riñones. Loxapina se une en un 96,6% a las proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformación

Loxapina se metaboliza ampliamente en el hígado y se forman múltiples metabolitos. Las principales rutas metabólicas incluyen la hidroxilación para formar 8-OH-loxapina y 7-OH-loxapina, la N-oxidación para formar N-óxido de loxapina y la desmetilación para formar amoxapina. Para ADASUVE, el orden de los metabolitos observado en seres humanos (en base a la exposición sistémica) fue 8-OH-loxapina >> N-óxido de loxapina > 7-OH-loxapina > amoxapina, con niveles plasmáticos de 8-OH-loxapina similares a los del compuesto parental. La 8-OH-loxapina no es farmacológicamente activa en el receptor D2, mientras que el metabolito minoritario, 7-OH-loxapina tiene una alta afinidad de unión por estos receptores.

Loxapina es un sustrato de varias isoenzimas de CYP450. En los estudios *in vitro* se ha demostrado que la 7-OH-loxapina se forma principalmente mediante las CYP 3A4 y 2D6, la 8-OH-loxapina se forma principalmente mediante CYP1A2, la amoxapina se forma principalmente mediante CYP3A4, 2C19 y 2C8 y el N-óxido de loxapina se forma mediante FMO.

El potencial de que loxapina y sus metabolitos (amoxapina, 7-OH-loxapina, 8-OH-loxapina y N-óxido de loxapina) inhiban el metabolismo de fármacos mediado por CYP450 se ha investigado *in vitro* para las CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. No se observó inhibición significativa. Estudios *in vitro* indican que loxapina y la 8-OH-loxapina no son inductores de las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Adicionalmente, estudios *in vitro* indican que loxapina y la 8-OH-loxapina no son inhibidores de la UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 y 2B15.

Eliminación

La excreción de loxapina se produce principalmente en las primeras 24 horas. Los metabolitos se excretan en la orina en forma de conjugados y en las heces sin conjugar. La semivida de eliminación terminal ($T_{1/2}$) varió de 6 a 8 horas.

Linealidad/No linealidad

Las concentraciones medias de loxapina en plasma tras la administración de ADASUVE fueron lineales en el intervalo de dosis clínicas. El ABC_{0-2h}, el ABC_{inf}, y la C_{máx} aumentaron de un modo dependiente de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Fumadores

Un análisis farmacocinético poblacional que comparó las exposiciones en fumadores frente a no fumadores indicó que fumar, que induce CYP1A2, tenía un efecto mínimo sobre la exposición a ADASUVE. No se recomienda ajustar la dosis según el estado de fumador/no fumador.

En mujeres fumadoras, la exposición (ABC_{inf}) a ADASUVE y a su metabolito activo 7-OH-loxapina es menor que en mujeres no fumadoras (84% frente a 109% en la relación 7-OH-loxapina/Loxapina), lo cual se debe, probablemente, a un incremento del aclaramiento de loxapina en los fumadores.

Características demográficas

No se observaron diferencias significativas en la exposición ni en la disposición de loxapina tras la administración de ADASUVE según edad, sexo, raza, peso o índice de masa corporal (IMC).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de seguridad no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad a dosis repetidas y de genotoxicidad, a excepción de los cambios en los tejidos reproductores relacionados con la farmacología extendida de loxapina. Cambios similares, por ejemplo ginecomastia, son conocidos en seres humanos, pero sólo tras la administración a largo plazo de medicamentos que causan hiperprolactinemia.

Las ratas hembra no se aparearon debido a diestro persistente tras tratamiento oral con loxapina. En estudios de desarrollo embrionario/fetal y perinatal se han mostrado signos de retraso del desarrollo (menor peso, retraso de la osificación, hidronefrosis, hidrouréter y/o pelvis renal distendida con un número menor o ausencia de papilas), además de un mayor número de muertes perinatales y neonatales en la descendencia de ratas tratadas desde la mitad de la gestación con dosis orales inferiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos para ADASUVE en base mg/m² (ver la sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin protegerlo de la luz y la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador blanco (carcasa) está formado mediante moldeado con policarbonato de calidad médica. Cada inhalador se presenta en una bolsa de aluminio multilaminada sellada. ADASUVE 4,5 mg se presenta en una caja de 1 o 5 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/823/001 (5 inhaladores de una dosis)
EU/1/13/823/003 (1 inhalador de una dosis)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de febrero de 2013

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADASUVE 9,1 mg polvo para inhalación (unidosis)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalador de dosis única contiene 10 mg de loxapina y dispensa 9,1 mg de loxapina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (unidosis) (polvo para inhalación).

Dispositivo blanco con una boquilla en un extremo y una pestaña que sobresale en el otro extremo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ADASUVE está indicado para el control rápido de la agitación de leve a moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los pacientes deben recibir tratamiento regular inmediatamente después de controlar los síntomas de agitación aguda.

4.2 Posología y forma de administración

ADASUVE se debe administrar en un entorno médico bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Los pacientes deben ser observados durante la primera hora después de administrar cada dosis para detectar posibles signos y síntomas de broncoespasmo.

Se deberá disponer de tratamiento broncodilatador con beta-agonistas de acción rápida para tratar posibles efectos adversos respiratorios graves (broncoespasmo).

Posología

La dosis de inicio recomendada de ADASUVE es 9,1 mg. En caso necesario, se puede administrar una segunda dosis a las 2 horas de la primera. No se administrarán más de dos dosis.

Se puede administrar una dosis menor, de 4,5 mg, si el paciente no toleró la primera dosis de 9,1 mg o si el médico decide que es más adecuada una dosis inferior .

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes mayores de 65 años de edad. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal y/o hepática

ADASUVE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se dispone de datos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en niños (menores de 18 años de edad). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía inhalatoria. El medicamento está envasado en una bolsa sellada.

Cuando sea necesario, se extraerá el producto de la bolsa. Una vez retirada la pestaña, aparecerá una luz verde, que indica que el producto está listo para usar (Nota: una vez retirada la pestaña, el producto

debe utilizarse en un plazo de 15 minutos). Para administrar el medicamento, el paciente inhala a través de una boquilla con una inspiración profunda y continuada. Una vez realizada la inhalación, se retirará la boquilla de la boca y se contendrá la respiración unos segundos. El medicamento se habrá administrado cuando la luz verde se apague. Es posible que el dispositivo exterior se caliente durante el uso. Esto es normal.

Las instrucciones completas sobre el uso de ADASUVE se encuentran en la sección de información para el profesional sanitario del prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a la amoxapina.

Pacientes con signos/síntomas respiratorios agudos (p.ej., sibilancias) o con enfermedad activa de las vías respiratorias (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] (ver la sección 4.4.)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es importante un uso correcto del inhalador ADASUVE para la administración de la dosis completa de loxapina.

Los profesionales sanitarios se asegurarán de que el paciente utiliza el inhalador adecuadamente.

ADASUVE puede tener una eficacia limitada en los pacientes que están tomando medicamentos concomitantes, principalmente otros antipsicóticos.

Broncoespasmo

Tras la administración de ADASUVE se ha notificado broncoespasmo, especialmente en pacientes con asma o EPOC, y se notificó normalmente dentro de los 25 minutos posteriores a la dosificación (ver sección 4.8). Por tanto, ADASUVE está contraindicado en pacientes con asma o EPOC, así como en pacientes con signos/síntomas respiratorios agudos (p. ej., sibilancias) (ver sección 4.3). ADASUVE no ha sido investigado en pacientes con otras formas de enfermedad pulmonar. Se recomienda observar a los pacientes durante la primera hora para detectar signos y síntomas de broncoespasmo después de la administración de ADASUVE.

En pacientes que pueden desarrollar broncoespasmo, se debe considerar el tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción corta, por ejemplo, salbutamol (ver secciones 4.2 y 4.8).

ADASUVE no se debe volver a administrar a pacientes que hayan desarrollado algún signo/síntoma respiratorio (ver la sección 4.3).

Hipoventilación

Dados los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) de loxapina, ADASUVE se usará con precaución en los pacientes con afectación respiratoria, como por ejemplo los pacientes con descenso en el nivel de conciencia o pacientes con depresión del SNC por alcoholismo u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. (ver la sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

ADASUVE no ha sido estudiado en pacientes *de edad avanzada*, incluidos los pacientes con psicosis relacionada con demencia. En los estudios clínicos realizados con medicamentos antipsicóticos atípicos y convencionales se ha demostrado que los pacientes *de edad avanzada* con psicosis

relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte frente a los tratados con placebo. ADASUVE no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Síntomas extrapiramidales

Los síntomas extrapiramidales (como la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. ADASUVE se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de síntomas extrapiramidales.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con loxapina, debe considerarse la interrupción del mismo. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y signos de inestabilidad autónoma (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta sin razón aparente sin otras manifestaciones clínicas de SNM, se debe suspender el tratamiento con ADASUVE.

Hipotensión

Se ha referido hipotensión leve en ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes agitados tratados con ADASUVE. Si se requiere la administración de vasopresores, se prefiere utilizar noradrenalina o fenilefrina. No se recomienda el uso de adrenalina, ya que la estimulación de los beta-adrenoceptores puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo parcial de los alfa-adrenoceptores inducido por loxapina (ver la sección 4.5.).

Cardiovasculares

No se dispone de datos sobre el uso de ADASUVE en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispondrían a los pacientes a sufrir hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensores).

Intervalo QT

La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada a dosis únicas o repetidas de ADASUVE. Se debe actuar con precaución cuando ADASUVE se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Se desconoce el posible riesgo de prolongación de QTc debido a la interacción con medicamentos que se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc.

Crisis/Convulsiones

La loxapina se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de convulsiones, ya que disminuye el umbral de las convulsiones. Se han referido crisis en pacientes tratados con loxapina oral a niveles de dosis antipsicóticas y se pueden producir en pacientes epilépticos, incluso aunque se mantenga la terapia con fármacos anticonvulsivos de rutina (ver la sección 4.5).

Actividad anticolinérgica

Dada la acción anticolinérgica, ADASUVE se administrará con precaución en pacientes con glaucoma o tendencia a retención de orina, en particular con la administración concomitante de medicamentos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico.

Intoxicación o enfermedad física (delirio)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes con agitación por intoxicación o enfermedad física (delirio). ADASUVE se utilizará con precaución en pacientes intoxicados o con delirio (ver la sección 4.5).

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se ha notificado reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), que puede poner en peligro la vida o ser mortal, en relación con el uso de productos que contienen loxapina. Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas del síndrome de DRESS y se les debe someter a una estricta vigilancia para detectar posibles reacciones cutáneas. Si un paciente desarrolla síndrome de DRESS con el uso de loxapina, el tratamiento con productos que contengan loxapina no debe reiniciarse.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de benzodiacepinas u otros hipnosedantes o depresores respiratorios se puede asociar a una sedación excesiva y a depresión o fallo respiratorio. Si se considera necesario administrar benzodiacepinas además de loxapina, se debe monitorizar que no se produzca una sedación excesiva o hipotensión ortostática en los pacientes.

Un estudio de loxapina inhalada y 1 mg de lorazepam intramuscular en combinación mostró efectos no significativos en la frecuencia respiratoria, la oximetría de pulso, la presión arterial o la frecuencia cardíaca comparado con cualquiera de los dos medicamentos administrados individualmente. No se han estudiado dosis superiores de lorazepam. Los efectos de la combinación en la sedación parecen ser aditivos.

Potencial de que ADASUVE afecte a otros medicamentos

No cabe esperar que la loxapina produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos que o bien se metabolizan a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450) o son glucuronizados por las uridin 5'-difosfoglucoronosil transferasas humanas (UGTs).

Se recomienda actuar con precaución si se combina loxapina con otros medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de las convulsiones, por ejemplo fenotiazinas o butirofenonas, clozapina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tramadol, mefloquina (ver la sección 4.4).

En estudios *in vitro* se ha indicado que loxapina no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), pero sí la inhibe. No obstante, a concentraciones terapéuticas no se cree que inhiba el transporte mediado por la P-gp de otros medicamentos de un modo clínicamente significativo.

Dado que los principales efectos de loxapina son sobre el SNC, ADASUVE se utilizará con precaución en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. El uso de loxapina en pacientes con intoxicación por alcohol o medicamentos (prescritos o ilícitos) no se ha evaluado. La loxapina puede producir depresión respiratoria grave si se combina con otros depresores del SNC (ver la sección 4.4).

Potencial de que otros medicamentos afecten a ADASUVE

La loxapina es un sustrato de las monooxigenasas que contienen flavina (FMO) y de varias isoenzimas del citocromo CYP450. Por tanto, el riesgo de interacciones metabólicas causadas por un efecto sobre una isoforma individual es limitado. Se debe actuar con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con otros medicamentos inhibidores o inductores de estas enzimas, en concreto si se sabe que el medicamento concomitante inhibe o induce varias de las enzimas implicadas en el metabolismo de la loxapina. Dichos medicamentos pueden modificar la eficacia y la seguridad de ADASUVE de un modo irregular. Si es posible, se evitará el uso concomitante de inhibidores de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino, propranolol y refecoxib)

Adrenalina

La administración conjunta de loxapina y adrenalina puede dar lugar a un empeoramiento de la hipotensión (ver la sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los recién nacidos expuestos repetidamente a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de gravedad y duración variable tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe considerar vigilar estrechamente a los recién nacidos. ADASUVE solo se usará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce la magnitud de la excreción de loxapina o sus metabolitos en la leche materna. No obstante, se ha demostrado que loxapina y sus metabolitos son transportados en la leche de perras lactantes. Se recomienda que las mujeres no amamanten durante un periodo de 48 horas tras la administración de loxapina y que desechen la leche producida durante ese periodo.

Fertilidad

No se dispone de datos específicos sobre la fertilidad en seres humanos. Se sabe que en seres humanos, el tratamiento prolongado con antipsicóticos puede conducir a pérdida de la libido y amenorrea. En ratas hembra se han observado efectos sobre la reproducción (ver la sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADASUVE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Dado que puede causar somnolencia / sedación, fatiga o mareos, los pacientes no deberán manejar maquinaria peligrosa, incluidos vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la loxapina no les afecta de forma negativa (ver la sección 4.8.).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas a partir de datos de estudios clínicos se basa en dos ensayos clínicos de fase 3 y uno de fase 2A de corta duración (24 horas) y controlados con placebo, que reclutaron 524 pacientes adultos con agitación asociada a esquizofrenia.

En estos estudios, el broncoespasmo se encontró con poca frecuencia. Sin embargo, en ensayos específicos de seguridad clínica de fase 1 en sujetos con asma o EPOC, se notificó broncoespasmo con frecuencia y a menudo requirió tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción corta. Por

tanto, está contraindicado ADASUVE en pacientes con asma, EPOC u otra enfermedad activa de las vías respiratorias (ver sección 4.3).

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con ADASUVE fueron disgeusia, sedación/somnolencia y mareos (los mareos fueron más habituales tras el tratamiento con placebo que con loxapina).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas a continuación se clasifican usando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: sedación/somnolencia Frecuentes: mareos Poco frecuentes: distonía, discinesia, oculogiria, temblor, acatisia/inquietud
Trastornos vasculares Poco frecuentes: hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: irritación de garganta Poco frecuentes: broncoespasmo (incluida disnea)
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: disgeusia Frecuentes: sequedad de boca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: fatiga

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Broncoespasmo

En ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes con agitación asociada a esquizofrenia o trastorno bipolar sin enfermedad activa de las vías respiratorias, el broncoespasmo y posibles síntomas de broncoespasmo (que incluye notificaciones de sibilancias, disnea o tos) fueron poco frecuentes en los pacientes tratados con ADASUVE. No obstante, en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con asma persistente de leve a moderada o con EPOC de moderada a grave, las reacciones adversas de broncoespasmo fueron muy frecuentes. La mayoría de estos acontecimientos se produjo en los 25 minutos posteriores a la dosis, fueron de gravedad leve a moderada y se pudieron aliviar con un broncodilatador inhalado.

Reacciones adversas observadas con el uso de loxapina oral crónica

Con la administración oral crónica de loxapina se notificaron reacciones adversas entre las que se incluyen sedación y somnolencia, síntomas extrapiramidales (p. ej., temblor, acatisia, rigidez y distonía), efectos cardiovasculares (p. ej., taquicardia, hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, mareos y síncope) y efectos anticolinérgicos (p. ej., xeroftalmia, visión borrosa y retención urinaria).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

No se han notificado casos de sobredosis con ADASUVE en los estudios clínicos.

En caso de sobredosis accidental, los signos y síntomas dependerán del número de unidades tomadas y de la tolerabilidad de cada paciente. Como cabría esperar a partir de las acciones farmacológicas de la loxapina, los hallazgos clínicos pueden variar desde depresión leve del SNC y del sistema cardiovascular a hipotensión profunda, depresión respiratoria e inconsciencia (ver la sección 4.4). Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan síntomas extrapiramidales y/o crisis convulsivas. También se ha notificado insuficiencia renal tras sobredosis de loxapina oral.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis es esencialmente sintomático y de apoyo. La hipotensión grave podría responder a la administración de noradrenalina o fenilefrina. No se debe usar adrenalina, ya que su uso en pacientes con bloqueo adrenérgico parcial puede reducir más la presión arterial (ver las secciones 4.4 y 4.5.). Las reacciones extrapiramidales graves se tratan con medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos o con difenhidramina clorhidrato y se iniciará terapia con anticonvulsivos según esté indicado. Otras medidas incluyen oxígeno y fluidos intravenosos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, antipsicóticos, código ATC: N05AH01

La eficacia de loxapina parece estar mediada por el antagonismo de alta afinidad de los receptores dopaminérgicos D2 y los serotoninérgicos 5-HT2A. La loxapina se une a los receptores noradrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos, y su interacción con estos sistemas puede influir sobre el espectro de sus efectos farmacológicos.

Se han observado cambios en el nivel de excitabilidad de las áreas inhibitorias subcorticales en varias especies animales asociados con efectos calmantes y de supresión del comportamiento agresivo.

Eficacia clínica

En los dos estudios de fase 3 participaron pacientes con agitación aguda de nivel al menos moderado (14 o más en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Componente Excitado (PEC) (mal control de los impulsos, tensión, hostilidad, falta de colaboración y excitación). La inclusión en el estudio 004-301 requirió un diagnóstico de esquizofrenia. La inclusión en el estudio 004-302 requirió un diagnóstico de trastorno bipolar (episodio maníaco actual o mixto). Los pacientes presentaban una enfermedad psiquiátrica significativa y de larga duración (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a edición (DSM-IV)), basada en los años desde el diagnóstico y las hospitalizaciones previas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo, ADASUVE 4,5 mg y ADASUVE 9,1 mg.

La media de edad de los pacientes aleatorizados fue de 43,1 años en el estudio 004-301 y de 40,8 años en el estudio 004-302. Los adultos jóvenes (18-25 años de edad) apenas estaban representados en ninguno de los ensayos (7,3%). Las mujeres en el ensayo de esquizofrenia apenas estaban representadas (26,5%) y aproximadamente la mitad de los pacientes eran varones (49,7%) en el estudio 004-302. Alrededor del 35% de los pacientes con esquizofrenia estaba tomando antipsicóticos en el momento de la administración, mientras que aproximadamente el 13% de los pacientes con

trastorno bipolar estaba tomando estos fármacos. La mayoría de los pacientes en ambos estudios de fase 3 eran fumadores, aproximadamente el 82% de los pacientes con esquizofrenia y el 74% de los enfermos de trastorno bipolar.

Tras la primera dosis se administró una segunda dosis al menos 2 horas después si la agitación no había remitido suficientemente. Se administró una tercera dosis en caso necesario al menos 4 horas después de la segunda. Si estaba médicaamente indicado, se administró medicación de rescate (lorazepam intramuscular). El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en la puntuación PEC desde el valor basal hasta las 2 horas de la dosis 1 para ambas dosis de ADASUVE comparado con placebo. Entre los otros criterios de valoración estaban los pacientes respondedores en términos de PEC y de Impresión Global Clínica- Mejoría (CGI-I) a las 2 horas de la primera dosis y el número total de pacientes por grupo que recibió 1, 2 o 3 dosis de medicación del estudio con y sin medicación de rescate. Se consideraron pacientes respondedores los que presentaban una disminución $\geq 40\%$ con respecto al valor basal en la puntuación PEC total o los pacientes con una puntuación CGI-I de 1 (ha mejorado mucho) o 2 (ha mejorado bastante).

La disminución de la agitación fue evidente 10 minutos después de la dosis 1, el primer tiempo de evaluación, y en todas las evaluaciones posteriores durante el periodo de evaluación de 24 horas, para las dosis de 4,5 mg y de 9,1 mg en pacientes tanto con esquizofrenia como con trastorno bipolar.

El análisis de los subconjuntos de poblaciones (edad, raza y sexo) no reveló ninguna diferencia en la capacidad de respuesta diferencial en base a este agrupamiento.

Para los resultados principales, ver la tabla siguiente.

Resultados principales de los estudios fundamentales de eficacia: comparaciones entre ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg y placebo

	Pacientes del estudio	004-301 Esquizofrenia			004-302 Trastorno bipolar		
		Tratamiento N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5mg 104
PEC Cambio	Basal	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Cambio a las 2 horas de la dosis	-5,5	-8,1 ⁺	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	DT	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC Respondedores	A los 30 minutos de la dosis	27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	A las 2 horas de la dosis	38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I Respondedores	% de CGI-I de los pacientes que respondieron	35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Nº de dosis necesaria	Una	46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Dos	29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%

	Pacientes del estudio	004-301 Esquizofrenia			004-302 Trastorno bipolar		
		Tratamiento N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5mg 104
	Tres	8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Rescate	15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

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

Respondedores en términos de PEC = cambio \geq 40% con respecto al PEC basal;

Respondedores en términos de CGI-I = Puntuación de 1 (ha mejorado mucho) o 2 (ha mejorado bastante)

PBO = placebo DT=Desviación típica

En un estudio de soporte de fase 2 de dosis única con un total de 129 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, la disminución del cambio del PEC tras 2 horas fue -5,0 para placebo, -6,7 para ADASUVE 4,5 mg, y -8,6 (p<0,001) para ADASUVE 9,1 mg. Se administró medicación de rescate en el 32,6%, 11,1% y 14,6% de los pacientes respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de estudios con ADASUVE en el subgrupo de población pediátrica desde el nacimiento hasta menos de 12 años de edad para el tratamiento de la esquizofrenia y en el subgrupo desde el nacimiento hasta menos de 10 años de edad para el tratamiento del trastorno bipolar (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios con ADASUVE en el subgrupo de población pediátrica desde los 12 años de edad hasta menos de 18 años para el tratamiento de la esquizofrenia y en el subgrupo desde los 10 años hasta menos de 18 para el tratamiento del trastorno bipolar (ver la sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de ADASUVE tuvo como resultado una absorción rápida de la loxapina con una mediana de tiempo de la concentración máxima en plasma ($T_{máx}$) en 2 minutos. La exposición a loxapina en las primeras 2 horas tras la administración (ABC_{0-2h} , una medida de exposición precoz que es relevante para el inicio del efecto terapéutico) fue de 25,6 ng*h/ml para la dosis de 4,5 mg y de 66,7 ng*h/ml para la dosis de 9,1 mg en pacientes sanos.

Los parámetros farmacocinéticos de la loxapina se determinaron en pacientes tratados con regímenes estables y crónicos de antipsicóticos tras la administración repetida de ADASUVE cada 4 horas para un total de 3 dosis (4,5 mg o 9,1 mg). Las concentraciones máximas medias en plasma fueron similares tras la primera y la tercera dosis de ADASUVE, lo que indica una acumulación mínima durante el intervalo de administración de 4 horas.

Distribución

Loxapina se elimina rápidamente del plasma y se distribuye a los tejidos. Los estudios en animales tras la administración oral indican una distribución inicial preferente en los pulmones, el cerebro, el bazo, el corazón y los riñones. Loxapina se une en un 96,6% a las proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformación

Loxapina se metaboliza ampliamente en el hígado y se forman múltiples metabolitos. Las principales rutas metabólicas incluyen la hidroxilación para formar 8-OH-loxapina y 7-OH-loxapina, la N-oxidación para formar N-óxido de loxapina y la desmetilación para formar amoxapina. Para ADASUVE, el orden de los metabolitos observado en seres humanos (en base a la exposición sistémica) fue 8-OH-loxapina >> N-óxido de loxapina > 7-OH-loxapina > amoxapina, con niveles plasmáticos de 8-OH-loxapina similares a los del compuesto parental. La 8-OH-loxapina no es farmacológicamente activa en el receptor D2, mientras que el metabolito minoritario, 7-OH-loxapina tiene una alta afinidad de unión por estos receptores.

La loxapina es un sustrato de varias isoenzimas de CYP450. En los estudios *in vitro* se ha demostrado que la 7-OH-loxapina se forma principalmente mediante las CYP 3A4 y 2D6, la 8-OH-loxapina se forma principalmente mediante CYP1A2, la amoxapina se forma principalmente mediante CYP3A4, 2C19 y 2C8 y el N-óxido de loxapina se forma mediante FMO.

El potencial de que la loxapina y sus metabolitos (amoxapina, 7-OH-loxapina, 8-OH-loxapina y N-óxido de loxapina) inhiban el metabolismo de fármacos mediado por CYP450 se ha investigado *in vitro* para las CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. No se observó inhibición significativa. Estudios *in vitro* indican que la loxapina y la 8-OH-loxapina no son inductores de las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Adicionalmente, estudios *in vitro* indican que la loxapina y la 8-OH-loxapina no son inhibidores de la UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 y 2B15.

Eliminación

La excreción de loxapina se produce principalmente en las primeras 24 horas. Los metabolitos se excretan en la orina en forma de conjugados y en las heces sin conjugar. La semivida de eliminación terminal ($T_{1/2}$) varió de 6 a 8 horas.

Linealidad/No linealidad

Las concentraciones medias de loxapina en plasma tras la administración de ADASUVE fueron lineales en el intervalo de dosis clínicas. El ABC_{0-2h} , el ABC_{inf} , y la $C_{máx}$ aumentaron de un modo dependiente de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

Fumadores

Un análisis farmacocinético poblacional que comparó las exposiciones en fumadores frente a no fumadores indicó que fumar, que induce CYP1A2, tenía un efecto mínimo sobre la exposición a ADASUVE. No se recomienda ajustar la dosis según el estado de fumador/no fumador.

En mujeres fumadoras, la exposición (ABC_{inf}) a ADASUVE y a su metabolito activo 7-OH-loxapina es menor que en mujeres no fumadoras (84% frente a 109% en la relación 7-OH-loxapina/Loxapina), lo cual se debe, probablemente, a un incremento del aclaramiento de la loxapina en los fumadores.

Características demográficas

No se observaron diferencias significativas en la exposición ni en la disposición de loxapina tras la administración de ADASUVE según edad, sexo, raza, peso o índice de masa corporal (IMC).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de seguridad no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad a dosis repetidas y de

genotoxicidad, a excepción de los cambios en los tejidos reproductores relacionados con la farmacología extendida de la loxapina. Cambios similares, por ejemplo ginecomastia, son conocidos en seres humanos, pero sólo tras la administración a largo plazo de medicamentos que causan hiperprolactinemia.

Las ratas hembra no se aparearon debido a diestro persistente tras tratamiento oral con loxapina. En estudios de desarrollo embrionario/fetal y perinatal se han mostrado signos de retraso del desarrollo (menor peso, retraso de la osificación, hidronefrosis, hidrouréter y/o pelvis renal distendida con un número menor o ausencia de papilas), además de un mayor número de muertes perinatales y neonatales en la descendencia de ratas tratadas desde la mitad de la gestación con dosis orales inferiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos para ADASUVE en base mg/m² (ver la sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin protegerlo de la luz y la humedad.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador blanco (carcasa) está formado mediante moldeado con policarbonato de calidad médica. Cada inhalador se presenta en una bolsa de aluminio multilaminada sellada. ADASUVE 9,1 mg se presenta en una caja de 1 o 5 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/823/002 (5 inhaladores de una dosis)

EU/1/13/823/004 (1 inhalador de una dosis)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de febrero de 2013

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización deberá acordar un programa educativo con la Autoridad Competente Nacional.

El TAC deberá garantizar que, tras debates y acuerdos con las Autoridades Competentes Nacionales en cada Estado miembro en el que se comercializa ADASUVE, durante el lanzamiento y después del mismo, se proporcionará a los profesionales sanitarios que vayan a utilizar ADASUVE la información con los siguientes artículos:

- Resumen de las Características del Producto (RCP), prospecto y etiquetado.
- Material de formación para los profesionales sanitarios

Elementos principales que se incluirán en el material de formación:

- Información sobre ADASUVE, incluyendo la indicación aprobada según la Ficha Técnica:
"ADASUVE está indicado para el control rápido de la agitación leve a moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los pacientes deben recibir inmediatamente el tratamiento habitual después del control de los síntomas agudos de agitación".
- Descripción detallada de los procedimientos de administración de ADASUVE:
ADASUVE se debe administrar en un entorno médico bajo la supervisión de un profesional de sanitario.
La dosis de inicio recomendada de ADASUVE es de 9,1 mg. Se puede administrar una segunda dosis después de 2 horas, si es necesario. No se deben administrar más de dos dosis.
- Preparación del paciente para el procedimiento y seguimiento posterior:
Se debe observar al paciente durante la primera hora después de cada dosis para detectar signos y síntomas de broncoespasmo.
- Manejo de los primeros signos y síntomas del broncoespasmo:
Se debe utilizar el tratamiento broncodilatador con beta-agonistas de acción corta para el tratamiento de posibles efectos secundarios respiratorios graves.
- Antes de administrar ADASUVE:
No use ADASUVE en pacientes con enfermedad activa de las vías respiratorias, como pacientes con asma o EPOC.
No utilice ADASUVE en pacientes con signos o síntomas respiratorios agudos.
Se debe tener precaución cuando ADASUVE se administre a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros productos médicos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADASUVE 4,5 mg polvo para inhalación (unidosis)
loxapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalador libera 4,5 mg de loxapina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (unidosis)

1 inhalador de una dosis

5 inhaladores de una dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

Un solo uso.

Este medicamento se envasa en una bolsa sellada y debe permanecer en ella hasta su uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin de protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/823/001 (5 inhaladores de una dosis)
EU/1/13/823/003 (1 inhalador de una dosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADASUVE 4,5 mg polvo para inhalación
loxapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalador libera 4,5 mg de loxapina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación

Un inhalador de una dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso en el interior

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

Instrucciones de uso

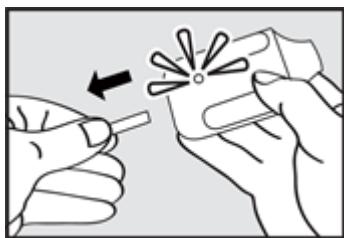
Leer los 5 pasos siguientes antes de administrar ADASUVE a un paciente

1. Abrir la bolsa. No abrir la bolsa hasta que se vaya a usar

Rasgar la bolsa de aluminio y extraer el inhalador de su embalaje.



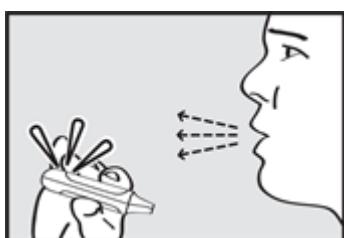
2. Tirar de la pestaña. Tirar fuerte de la pestaña de plástico desde la parte posterior del inhalador. Se encenderá la luz verde, que indica que el inhalador está listo para usar.



Úselo dentro de los primeros 15 minutos después de retirar la pestaña (o hasta que la luz verde se apague) para evitar la desactivación automática del inhalador.

Dé instrucciones al paciente para que:

3. **Exhale.** Mantenga el inhalador lejos de la boca y exhale completamente para vaciar los pulmones.

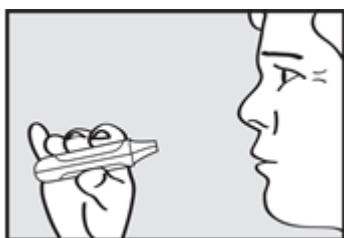


4. **Inhale.** Inhale a través de la boquilla con una inspiración profunda y continua.

IMPORTANTE: Compruebe que la luz verde se apaga después de la inhalación.



5. **Contenga la respiración.** Retire la boquilla de la boca y contenga la respiración unos segundos.



Nota: Si la luz verde sigue encendida después de que el paciente haya inhalado, indique al paciente que repita los pasos 3 a 5.

6. **ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No usar en pacientes con asma o EPOC o síntomas respiratorios agudos.

Se deberá disponer de un broncodilatador beta-agonista de acción rápida para tratar el posible broncoespasmo.

Se tendrá al paciente en observación durante la primera hora después de cada dosis para detectar los posibles signos y síntomas de broncoespasmo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin de protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/823/001 (5 inhaladores de una dosis)
EU/1/13/823/003 (1 inhalador de una dosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

- 15. INSTRUCCIONES DE USO**
- 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**
- 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**
- 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARCASA DEL DISPOSITIVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADASUVE 4,5 mg polvo para inhalación
loxapina

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4,5 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADASUVE 9,1 mg polvo para inhalación (unidosis)
loxadina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalador libera 9,1 mg de loxadina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación (unidosis)

1 inhalador de una dosis

5 inhaladores de una dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

Un solo uso.

Este producto está envasado en una bolsa sellada y debe permanecer en ella hasta su uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin de protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/823/002 (5 inhaladores de una dosis)
EU/1/13/823/004 (1 inhalador de una dosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADASUVE 9,1 mg polvo para inhalación
loxadina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalador libera 9,1 mg de loxadina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación

Un inhalador de una dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso en el interior

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria

Instrucciones de uso

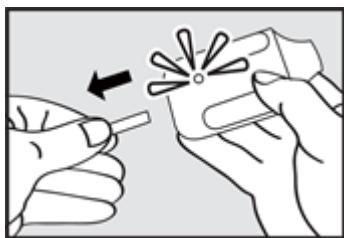
Leer los 5 pasos siguientes antes de administrar ADASUVE a un paciente

1. Abrir la bolsa. No abrir la bolsa hasta que se vaya a usar

Rasgar la bolsa de aluminio y extraer el inhalador de su embalaje.



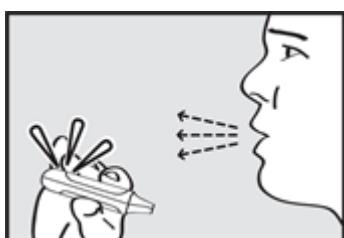
2. Tirar de la pestaña. Tirar fuerte de la pestaña de plástico desde la parte posterior del inhalador. Se encenderá la luz verde, que indica que el inhalador está listo para usar.



Úselo dentro de los primeros 15 minutos después de retirar la pestaña (o hasta que la luz verde se apague) para evitar la desactivación automática del inhalador.

Dé instrucciones al paciente para que:

3. **Exhale.** Mantenga el inhalador lejos de la boca y exhale completamente para vaciar los pulmones.

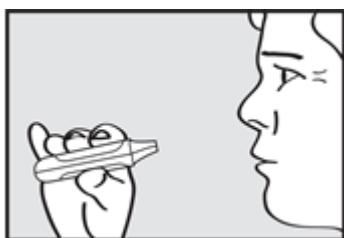


4. **Inhale.** Inhale a través de la boquilla con una inspiración profunda y continua.

IMPORTANTE: Compruebe que la luz verde se apaga después de la inhalación.



5. **Contenga la respiración.** Retire la boquilla de la boca y contenga la respiración unos segundos.



Nota: Si la luz verde sigue encendida después de que el paciente haya inhalado, indique al paciente que repita los pasos 3 a 5.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No usar en pacientes con asma o EPOC o síntomas respiratorios agudos.

Se deberá disponer de un broncodilatador beta-agonista de acción rápida para tratar el posible broncoespasmo.

Se tendrá al paciente en observación durante la primera hora después de cada dosis para detectar los posibles signos y síntomas de broncoespasmo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin de protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/823/002 (5 inhaladores de una dosis)
EU/1/13/823/004 (1 inhalador de una dosis)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

- 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**
- 15. INSTRUCCIONES DE USO**
- 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**
- 17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**
- 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARCASA DEL DISPOSITIVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADASUVE 9,1 mg polvo para inhalación
loxapina

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

9,1 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ADASUVE 4,5 mg polvo para inhalación (unidosis)

loxapina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ADASUVE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADASUVE
3. Cómo usar ADASUVE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADASUVE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADASUVE y para qué se utiliza

ADASUVE contiene el principio activo loxapina, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. ADASUVE actúa bloqueando ciertas sustancias químicas del cerebro (neurotransmisores), como la dopamina y la serotonina, de modo que produce efectos calmantes y alivio del comportamiento agresivo.

ADASUVE se usa para tratar los síntomas agudos de la agitación de leve a moderada que se pueden producir en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Estas son enfermedades que se caracterizan por síntomas tales como:

- (Esquizofrenia) ver, oír o sentir cosas que no existen, desconfianza, creencias erróneas, habla y comportamiento incoherente e indiferencia emocional. Las personas con esta enfermedad también se pueden sentir deprimidas, culpables, ansiosas o tensas.
- (Trastorno Bipolar) sensación de “subidón”, con una cantidad excesiva de energía, que necesita mucho menos sueño de lo normal, habla muy rápido con multitud de ideas y, a veces, gran irritabilidad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADASUVE

No use ADASUVE

- si es alérgico a loxapina o amoxapina;
- si tiene síntomas de sibilancias o disnea;
- si tiene problemas pulmonares como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que su médico puede llamar “EPOC”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar ADASUVE para determinar si es adecuado para usted.

- ADASUVE puede producir estrechamiento de las vías aéreas (broncoespasmo) y sibilancias, tos, opresión en el pecho o falta de aliento. Normalmente esto se puede producir en un plazo de 25 minutos desde la administración.

- El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un conjunto de síntomas que se pueden producir si está tomando antipsicóticos, incluido ADASUVE. Estos síntomas pueden ser fiebre alta, rigidez muscular, frecuencia cardíaca o pulso irregulares o rápidos. El SNM puede producir la muerte. No use ADASUVE de nuevo si ha sufrido un SNM.
- Los medicamentos antipsicóticos como ADASUVE pueden producir movimientos que puede no ser capaz de controlar, por ejemplo gestos faciales, sacar la lengua, golpear o morderse los labios, parpadear deprisa o mover las piernas, brazos o dedos rápidamente. Si esto se produce se deberá suspender el tratamiento con ADASUVE.
- ADASUVE se debe utilizar con precaución en pacientes intoxicados o con delirio.
- Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluida la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), en relación con el tratamiento con loxapina. Consulte a un médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes síntomas después de utilizar ADASUVE: erupción generalizada, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

Antes de tomar ADASUVE, notifique a su médico o enfermero:

- si tiene o ha tenido problemas respiratorios como asma y otras enfermedades pulmonares crónicas, tales como bronquitis o enfisema.
- si tiene o ha tenido problemas cardíacos o ictus
- si tiene o ha tenido hipotensión o hipertensión
- si tiene o ha tenido crisis (convulsiones)
- si tiene o ha tenido glaucoma (aumento de la tensión ocular)
- si tiene o ha tenido retención de orina (vaciado incompleto de la vejiga urinaria)
- si ya ha usado ADASUVE y ha presentado síntomas de sibilancias o disnea
- si ha sufrido movimientos musculares u oculares que no puede controlar, falta de coordinación, contracción muscular constante o sensación de inquietud o si no puede estar quieto
- si es una persona de edad avanzada con demencia (pérdida de memoria y de otras capacidades mentales)
- si alguna vez ha presentado erupción cutánea generalizada grave, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos después de tomar loxapina

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de ADASUVE en niños y adolescentes menores de 18 años

Uso de ADASUVE con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos:

- adrenalina
- medicamentos para tratar un problema respiratorio
- medicamentos que podrían provocarle convulsiones (p. ej. clozapina, tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina)
- medicamentos para tratar el Parkinson
- lorazepam u otros medicamentos de acción central (para tratar la ansiedad, la depresión, el dolor o para dormir) u otros medicamentos que producen sueño
- drogas (ilegales)
- medicamentos como fluvoxamina, propranolol y enoxacino, y otros medicamentos que inhiben una enzima hepática denominada "CYP450 1A2."
- medicamentos para tratar la esquizofrenia, la depresión o el dolor, porque puede presentar mayor riesgo de sufrir convulsiones

El uso de ADASUVE y adrenalina combinados puede producir hipotensión.

Uso de ADASUVE con alcohol

Dado que ADASUVE afecta al sistema nervioso, se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con ADASUVE.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se recomienda que las mujeres no amamanten durante un periodo de 48 horas tras la administración de ADASUVE y que desechen la leche producida durante ese periodo.

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con medicamentos antipsicóticos en el último trimestre de embarazo: temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas para respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni use herramientas ni máquinas después de tomar ADASUVE hasta que sepa cómo le afecta, ya que los posibles efectos adversos de ADASUVE son mareos, sedación y somnolencia.

3. Cómo usar ADASUVE

Use siempre este medicamento siguiendo exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o enfermero.

La dosis de inicio recomendada es de 9,1 mg. Después de 2 horas, su médico puede recetarle una segunda dosis tras considerar cuidadosamente su estado y puede reducir la dosis a 4,5 mg si su médico cree que ésta es una dosis más adecuada para tratar su afección.

ADASUVE se debe usar bajo la supervisión de un médico o enfermero.

ADASUVE está indicado para uso por vía inhalatoria. Después de que el médico o enfermero haya preparado ADASUVE, se le pedirá que coja el dispositivo con la mano, que exhale, que introduzca la boquilla en la boca, que inhale el medicamento a través del dispositivo y que contenga la respiración unos segundos.

Si toma más ADASUVE del que debe

Si cree que ha tomado más ADASUVE del que cree que es necesario, informe al médico o al enfermero. Los pacientes que reciben más ADASUVE del que deberían, experimentarán cualquiera de los síntomas siguientes: cansancio o somnolencia extremados, problemas para respirar, hipotensión, irritación de garganta o mal sabor de boca, movimientos musculares u oculares que no puede controlar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, consulte a su médico inmediatamente y deje de tomar el medicamento:

- síntomas respiratorios, como sibilancias, tos, falta de aliento u opresión en el pecho, ya que podría significar que el medicamento está irritando las vías respiratorias (poco frecuente a menos que usted sufra asma o EPOC);
- mareos o desmayos, ya que podría significar que el medicamento está disminuyendo su tensión arterial (poco frecuente);

- empeoramiento de la agitación o confusión, especialmente combinado con fiebre o rigidez muscular (infrecuente). Estos se pueden asociar con una afección grave denominada síndrome maligno neuroléptico (SMN)

Asimismo, consulte con su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos que también se pueden producir con otras formas de este medicamento:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): mal sabor de boca o somnolencia.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas): mareos, irritación de garganta, sequedad de boca o cansancio

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas): movimientos musculares u oculares que no puede controlar, falta de coordinación, contracción muscular constante o sensación de inquietud o si no puede estar quieto.

Otros efectos adicionales que pueden se han relacionado con el uso a largo plazo de loxapina por vía oral y que pueden ser pertinentes para ADASUVE incluyen desmayos al ponerse en pie, incremento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, visión borrosa, sequedad de ojos y disminución de la orina.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADASUVE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin protegerlo de la luz y la humedad.

No use ADASUVE si la bolsa está abierta o desgarrada o si hay signos de daños físicos en el medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de ADASUVE

El principio activo es loxapina. Cada inhalador de dosis única contiene 5 mg de loxapina y dispensa 4,5 mg de loxapina.

Aspecto de ADASUVE y contenido del envase

ADASUVE 4,5 mg polvo para inhalación (unidosis), consiste en un inhalador de plástico blanco, desechable y de un solo uso que contiene loxapina. Cada inhalador está envasado en una bolsa de aluminio sellada. ADASUVE 4,5 mg se presenta en una caja de 1 o 5 inhaladores de una dosis.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Тел.: +35 988 6666096

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +420 251 512 947

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +36 1 3192633

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +370 672 12222

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland**Slovenija**

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

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

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

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

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

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

Kύπρος
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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

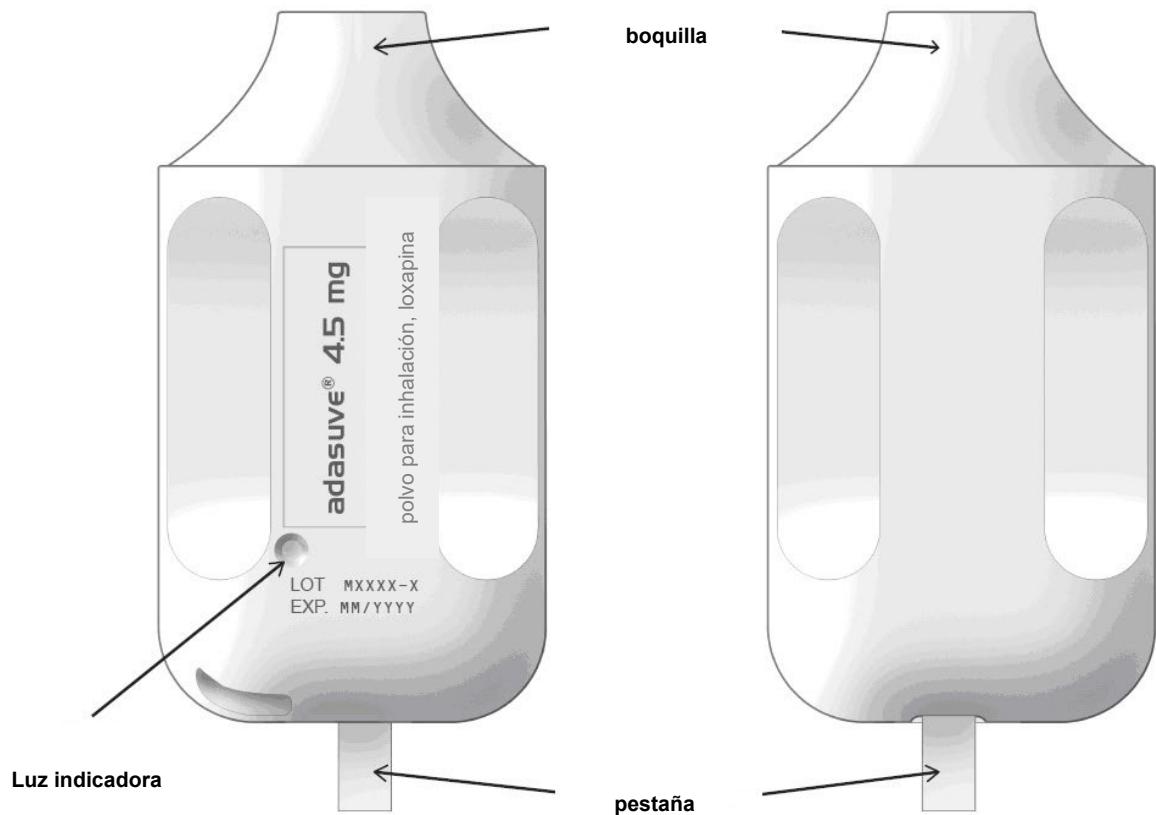
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Leer todas las instrucciones antes utilizar este medicamento. Para más información, ver al ficha técnica.

Familiarícese con ADASUVE: Las imágenes siguientes muestran los elementos importantes de ADASUVE.



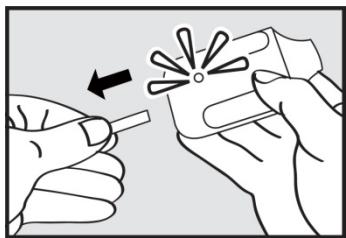
- ADASUVE está envasado en una bolsa sellada.
- Cuando ADASUVE se extrae de la bolsa, la luz indicadora está apagada.
- La luz indicadora se enciende (verde) cuando se retira la pestaña. El inhalador está listo para usar.
- La luz indicadora se apaga automáticamente de nuevo cuando se ha inhalado el medicamento.

Lea los 5 pasos siguientes antes de administrar ADASUVE a un paciente.



1. Abrir la bolsa

No abrir la bolsa hasta que se vaya a usar. Rasgar la bolsa de aluminio y extraer el inhalador de su embalaje.

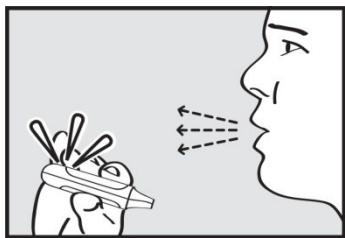


2. Tirar de la pestaña.

Tirar fuerte de la pestaña de plástico desde la parte posterior del inhalador. Se encenderá la luz verde, que indica que el inhalador está listo para usar.

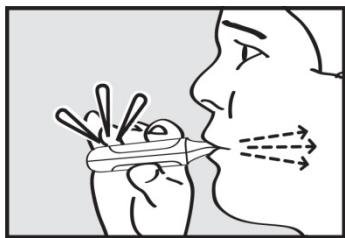
Úselo dentro de los primeros 15 minutos después de retirar la pestaña (o hasta que la luz verde se apague) para evitar la desactivación automática del inhalador.

Dé instrucciones al paciente para que:



3. Exhale

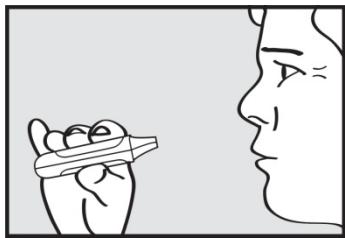
Mantenga el inhalador lejos de la boca y exhale completamente para vaciar los pulmones.



4. Inhale

Inhale a través de la boquilla con una inspiración profunda y continua.

IMPORTANTE: Compruebe que la luz verde se apaga después de la inhalación.



5. Contenga la respiración

Retire la boquilla de la boca y contenga la respiración unos segundos.

NOTA: Si la luz verde sigue encendida después de que el paciente haya inhalado, indique al paciente que repita los pasos 3 a 5.

Prospecto: información para el usuario

ADASUVE 9,1 mg polvo para inhalación (unidosis)

loxapina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ADASUVE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADASUVE
3. Cómo usar ADASUVE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADASUVE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADASUVE y para qué se utiliza

ADASUVE contiene el principio activo loxapina, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. ADASUVE actúa bloqueando ciertas sustancias químicas del cerebro (neurotransmisores), como la dopamina y la serotonina, de modo que produce efectos calmantes y alivio del comportamiento agresivo.

ADASUVE se usa para tratar los síntomas agudos de la agitación de leve a moderada que se pueden producir en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Estas son enfermedades que se caracterizan por síntomas tales como:

- (Esquizofrenia) ver, oír o sentir cosas que no existen, desconfianza, creencias erróneas, habla y comportamiento incoherente e indiferencia emocional. Las personas con esta enfermedad también se pueden sentir deprimidas, culpables, ansiosas o tensas.
- (Trastorno Bipolar) sensación de “subidón”, con una cantidad excesiva de energía, que necesita mucho menos sueño de lo normal, habla muy rápido con multitud de ideas y, a veces, gran irritabilidad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADASUVE

No use ADASUVE

- si es alérgico a la loxapina o amoxapina;
- si tiene síntomas de sibilancias o disnea;
- si tiene problemas pulmonares como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que su médico puede llamar “EPOC”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a usar ADASUVE para determinar si es adecuado para usted.

- ADASUVE puede producir estrechamiento de las vías aéreas (broncoespasmo) y sibilancias, tos, opresión en el pecho o falta de aliento. Normalmente esto se puede producir en un plazo de 25 minutos desde la administración.

- El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es un conjunto de síntomas que se pueden producir si está tomando antipsicóticos, incluido ADASUVE. Estos síntomas pueden ser fiebre alta, rigidez muscular, frecuencia cardíaca o pulso irregulares o rápidos. El SNM puede producir la muerte. No use ADASUVE de nuevo si ha sufrido un SNM.
- Los medicamentos antipsicóticos como ADASUVE pueden producir movimientos que puede no ser capaz de controlar, por ejemplo gestos faciales, sacar la lengua, golpear o morderse los labios, parpadear deprisa o mover las piernas, brazos o dedos rápidamente. Si esto se produce se deberá suspender el tratamiento con ADASUVE.
- ADASUVE se utilizará con precaución en pacientes intoxicados o con delirio.
- Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluida la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), en relación con el tratamiento con loxapina. Consulte a un médico inmediatamente si observa cualquiera de los siguientes síntomas después de utilizar ADASUVE: erupción generalizada, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

Antes de tomar ADASUVE, notifique a su médico o enfermero:

- si tiene o ha tenido problemas respiratorios como asma y otras enfermedades pulmonares crónicas, tales como bronquitis o enfisema.
- si tiene o ha tenido problemas cardíacos o ictus
- si tiene o ha tenido hipotensión o hipertensión
- si tiene o ha tenido crisis (convulsiones)
- si tiene o ha tenido glaucoma (aumento de la tensión ocular)
- si tiene o ha tenido retención de orina (vaciado incompleto de la vejiga urinaria)
- si ya ha usado ADASUVE y ha presentado síntomas de sibilancias o disnea
- si ha sufrido movimientos musculares u oculares que no puede controlar, falta de coordinación, contracción muscular constante o sensación de inquietud o si no puede estar quieto
- si es una persona de edad avanzada con demencia (pérdida de memoria y de otras capacidades mentales)
- si alguna vez ha presentado erupción cutánea generalizada grave, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos después de tomar loxapina

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de ADASUVE en niños y adolescentes menores de 18 años-

Uso de ADASUVE con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos:

- adrenalina
- medicamentos para tratar un problema respiratorio
- medicamentos que podrían provocarle convulsiones (p. ej. clozapina, tricíclicos o ISRS, tramadol, mefloquina)
- medicamentos para tratar el Parkinson
- lorazepam u otros medicamentos de acción central (para tratar la ansiedad, la depresión, el dolor o para dormir) u otros medicamentos que producen sueño
- drogas (ilegales)
- medicamentos como fluvoxamina, propranolol y enoxacino, y otros medicamentos que inhiben una enzima hepática denominada "CYP450 1A2."
- medicamentos para tratar la esquizofrenia, la depresión o el dolor, porque puede presentar mayor riesgo de sufrir convulsiones

El uso de ADASUVE y adrenalina combinados puede producir hipotensión.

Uso de ADASUVE con alcohol

Dado que ADASUVE afecta al sistema nervioso, se deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con ADASUVE.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se recomienda que las mujeres no amamanten durante un periodo de 48 horas tras la administración de ADASUVE y que desechen la leche producida durante ese periodo.

Se pueden producir los siguientes síntomas en bebés recién nacidos, de madres que han sido tratadas con medicamentos antipsicóticos en el último trimestre de embarazo: temblor, rigidez y/o debilidad muscular, somnolencia, agitación, problemas para respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé presenta cualquiera de estos síntomas se debe poner en contacto con su médico.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni use herramientas ni máquinas después de tomar ADASUVE hasta que sepa cómo le afecta, ya que los posibles efectos adversos de ADASUVE son mareos, sedación y somnolencia.

3. Cómo usar ADASUVE

Use siempre este medicamento siguiendo exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o enfermero.

La dosis inicial recomendada es de 9,1 mg. Después de 2 horas, su médico puede prescribirle una segunda dosis tras considerar cuidadosamente su estado y puede reducir la dosis a 4,5 mg si su médico cree que ésta es una dosis más adecuada para tratar su afección.

ADASUVE debe usarse bajo la supervisión de un médico o enfermero.

ADASUVE está indicado para uso por vía inhalatoria. Después de que el médico o enfermero haya preparado ADASUVE, se le pedirá que coja el dispositivo con la mano, que exhale, que introduzca la boquilla en la boca, que inhale el medicamento a travé del dispositivo y que contenga la respiración unos segundos.

Si toma más ADASUVE del que debe

Si cree que ha tomado más ADASUVE del que cree que es necesario, informe al médico o al enfermero. Los pacientes que reciben más ADASUVE del que deberían, experimentarán cualquiera de los síntomas siguientes: cansancio o somnolencia extremados, problemas para respirar, hipotensión, irritación de garganta o mal sabor de boca, movimientos musculares u oculares que no puede controlar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, consulte a su médico inmediatamente y deje de tomar el medicamento:

- síntomas respiratorios, como sibilancias, tos, falta de aliento u opresión en el pecho, ya que podría significar que el medicamento está irritando las vías respiratorias (poco frecuente a menos que usted sufra asma o EPOC);
- mareos o desmayos, ya que podría significar que el medicamento está disminuyendo su tensión arterial (poco frecuente);

- empeoramiento de la agitación o confusión, especialmente combinado con fiebre o rigidez muscular (infrecuente). Estos se pueden asociar con una afección grave denominada síndrome maligno neuroléptico (SMN)

Asimismo, consulte con su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos que también se pueden producir con otras formas de este medicamento:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): mal sabor de boca o somnolencia.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas): mareos, irritación de garganta, sequedad de boca o cansancio

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas): movimientos musculares u oculares que no puede controlar, falta de coordinación, contracción muscular constante o sensación de inquietud o si no puede estar quieto.

Otros efectos adicionales que pueden se han relacionado con el uso a largo plazo de loxapina por vía oral y que pueden ser pertinentes para ADASUVE incluyen desmayos al ponerse en pie, incremento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, visión borrosa, sequedad de ojos y disminución de la orina.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADASUVE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice ADASUVE después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin protegerlo de la luz y la humedad.

No use ADASUVE si la bolsa está abierta o desgarrada o si hay signos de daños físicos en el medicamento.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de ADASUVE

El principio activo es la loxapina. Cada inhalador de dosis única contiene 10 mg de loxapina y dispensa 9,1 mg de loxapina.

Aspecto de ADASUVE y contenido del envase

ADASUVE 9,1 mg polvo para inhalación (unidosis), consiste en un inhalador de plástico blanco, desechable y de un solo uso que contiene loxapina. Cada inhalador está envasado en una bolsa de aluminio sellada. ADASUVE 9,1 mg se presenta en una caja de 1 o 5 inhaladores de una dosis.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

România

Galenica S.A.

Tel: +43 1 5037244-0

Tel: +30 210 52 81 700

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Kύπρος

Thespis Pharmaceutical Ltd
Τηλ: +357 22 67 77 10

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel +370 672 12222

Slovenija

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

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +421 902 566333

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

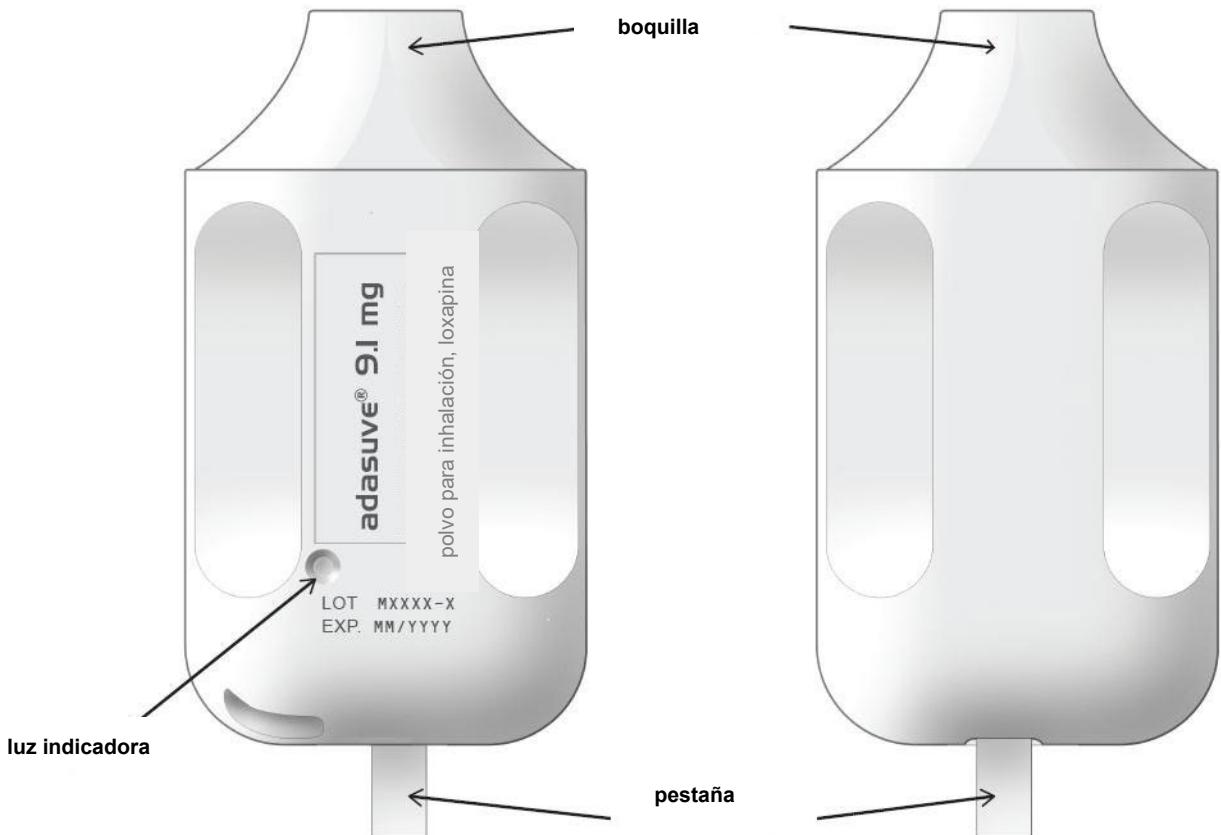
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Leer todas las instrucciones antes utilizar este medicamento. Ver el RCP para más información.

Familiarícese con ADASUVE: Las imágenes siguientes muestran los elementos importantes de ADASUVE.



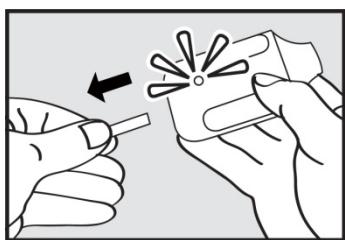
- ADASUVE está envasado en una bolsa sellada.
- Cuando ADASUVE se extrae de la bolsa, la luz indicadora está apagada.
- La luz indicadora se enciende (verde) cuando se retira la pestaña. El inhalador está listo para usar.
- La luz indicadora se apaga automáticamente de nuevo cuando se ha inhalado el medicamento.

Lea los 5 pasos siguientes antes de administrar ADASUVE a un paciente.



1. Abrir la bolsa

No abrir la bolsa hasta que se vaya a usar. Rasgar la bolsa de aluminio y extraer el inhalador de su embalaje.

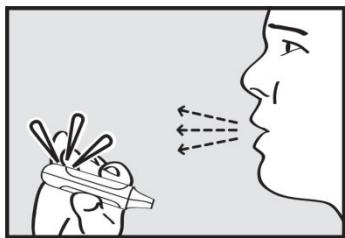


2. Tirar de la pestaña.

Tirar fuerte de la pestaña de plástico desde la parte posterior del inhalador. Se encenderá la luz verde, que indica que el inhalador está listo para usar.

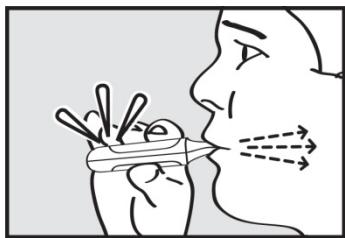
Úselo dentro de los primeros 15 minutos después de retirar la pestaña (o hasta que la luz verde se apague) para evitar la desactivación automática del inhalador.

Dé instrucciones al paciente para que:



3. Exhale

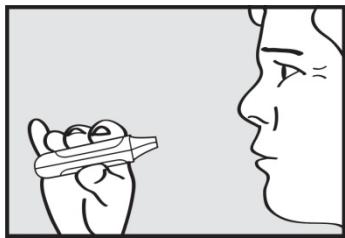
Mantenga el inhalador lejos de la boca y exhale completamente para vaciar los pulmones.



4. Inhale

Inhale a través de la boquilla con una inspiración profunda y continua.

IMPORTANTE: Compruebe que la luz verde se apaga después de la inhalación.



5. Contenga la respiración

Retire la boquilla de la boca y contenga la respiración unos segundos.

NOTA: Si la luz verde sigue encendida después de que el paciente haya inhalado, indique al paciente que repita los pasos 3 a 5.

Anexo IV

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el informe de evaluación del PRAC sobre el(los) IPS de loxapina (polvo para inhalación [unidosis]), las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos bibliográficos disponibles sobre el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), que incluyen un informe de caso con un nivel de evidencia muy alto (diagnóstico confirmado de DRESS con una puntuación RegiSCAR de 6 y una prueba cutánea positiva para la loxapina), el PRAC considera que la relación causal entre loxapina (polvo para inhalación [unidosis]) y el síndrome de DRESS es al menos una posibilidad razonable. El PRAC ha determinado que la ficha técnica de los productos que contienen loxapina (polvo para inhalación [unidosis]) debe modificarse en consecuencia.

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Sobre la base de las conclusiones científicas sobre loxapina (polvo para inhalación [unidosis]), el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen loxapina (polvo para inhalación [unidosis]) no se modifica, con sujeción a los cambios propuestos en la ficha técnica.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.