

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 sólo se administrará en un contexto hospitalario y bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se deberá disponer de tratamiento broncodilatador con beta-agonistas de acción rápida para tratar posibles efectos adversos respiratorios graves (broncoespasmo). Posología: La dosis inicial 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 una dosis menor es más adecuada. El paciente debe estar en observación durante la primera hora después de cada dosis para detectar los posibles signos y síntomas del broncoespasmo. Ancianos: 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 producto está envasado en una bolsa sellada. Importante: No se sacará el producto de la bolsa hasta que se vaya a usar. 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: En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con asma o EPOC, se ha observado broncoespasmo con mucha frecuencia. Cuando se produjo, normalmente se notificó en los 25 minutos posteriores a la dosis. En consecuencia, se vigilará convenientemente a los pacientes tratados con ADASUVE tras la administración de la dosis. ADASUVE no se ha estudiado en pacientes con otras formas de enfermedad pulmonar. Si se produce broncoespasmo tras el tratamiento con ADASUVE, se puede tratar con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida, por ejemplo salbutamol (ver las secciones 4.2 y 4.8). ADASUVE no se volverá 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 la loxapina, ADASUVE se usará con precaución en los pacientes con afectación respiratoria, como por ejemplo los pacientes con descenso en el nivel de consciencia 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 ancianos con psicosis relacionada con demencia: ADASUVE no se ha estudiado en pacientes ancianos, 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 ancianos 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 (rabdomiólisis) 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-adrenoreceptores puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo parcial de los alfa-adrenoreceptores 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). **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 glucoronizados por las uridín 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, antidepressivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRS), 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, hipertensión, 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 amamenten 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:** No se han realizado estudios de los efectos de loxapina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. 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.). La influencia de ADASUVE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es muy grande. **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 (incluyendo 27 pacientes con trastorno esquizoafectivo) o trastorno bipolar, tratados con ADASUVE 4,5 mg (265 pacientes) o ADASUVE 9,1 mg (259 pacientes). En estudios con pacientes agitados se notificó broncoespasmo como una reacción adversa infrecuente pero grave, mientras que en pacientes con enfermedad activa de las vías respiratorias, fue frecuente y a menudo requirió tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida. 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). Lista tabulada 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 MedDRA por órganos y sistemas: Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: sedación/somnolencia. Frecuentes: mareos. Poco frecuentes: distonía, discinesia, oculogiría, 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 (que incluye notificaciones de sibilancias, disnea o

tos) fue 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). **4.9 Sobredosis:** 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. 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 agentes 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 (Ver ficha técnica completa) **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes:** Ninguno **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período 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:** ADASUVE se presenta en una bolsa de aluminio multilaminada sellada. ADASUVE 9,1 mg se presenta en una caja de 1 ó 5 unidades. El inhalador blanco (carcasa) está formado mediante moldeado con policarbonato de calidad médica. **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/1/13/823/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 20 de febrero de 2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 05/10/2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CON RECETA MÉDICA.** Uso Hospitalario. **12. ADASUVE 9,1 MG 1 UNIDAD PVL (IVA):** 72,8 €; **ADASUVE 9,1 MG 5 UNIDADES PVL (IVA):** 327,6 €.