

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADASUVE 9,1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Einzeldosis-Inhalator enthält 10 mg Loxapin und gibt 9,1 mg Loxapin ab.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)

Weißes Gehäuse, das an einem Ende ein Mundstück und am anderen Ende eine herausragende Lasche aufweist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ADASUVE wird zur schnellen Kontrolle von leichter bis mittelschwerer Agitiertheit bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung angewendet. Die Patienten sollten unmittelbar nach der Kontrolle von akuten Agitationssymptomen eine reguläre Behandlung erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ADASUVE darf **nur** in einem Krankenhausumfeld und unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Es muss eine bronchodilatatorische Therapie mit einem kurzwirksamen Betasympathomimetikum für die Behandlung von möglichen schwerwiegenden respiratorischen Nebenwirkungen (Bronchospasmus) verfügbar sein.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von ADASUVE beträgt 9,1 mg. Falls erforderlich, kann nach 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet werden. Es dürfen nicht mehr als zwei Dosen angewendet werden.

Es kann eine niedrigere Dosis von 4,5 mg angewendet werden, wenn die Dosis von 9,1 mg zuvor vom Patienten nicht vertragen wurde oder wenn der Arzt eine niedrigere Dosis für angemessener hält.

Der Patient muss nach jeder Dosis 1 Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome von Bronchospasmus überwacht werden.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Patienten im Alter von über 65 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung

ADASUVE wurde bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Kindern (unter 18 Jahren) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Inhalation. Das Arzneimittel ist in einem versiegelten Beutel verpackt. Wichtig: Das Arzneimittel muss bis unmittelbar vor seiner Anwendung in dem Beutel bleiben.

Es wird aus dem Beutel genommen, wenn es benötigt wird. Sobald die Lasche entfernt ist, leuchtet ein grünes Licht auf, mit dem angezeigt wird, dass das Arzneimittel zur Anwendung bereit ist (Hinweis: Das Arzneimittel muss innerhalb von 15 Minuten nach dem Herausziehen der Lasche angewendet werden). Das Arzneimittel wird von dem Patienten über das Mundstück mit einem gleichmäßigen tiefen Atemzug eingeatmet. Nach Abschluss der Inhalation nimmt der Patient das Mundstück aus dem Mund und hält kurz den Atem an. Wenn das grüne Licht erlischt, wurde das Arzneimittel abgegeben. Die Außenseite des Gehäuses kann sich während der Anwendung erwärmen. Dies ist normal.

Die vollständige Anleitung zur Anwendung von ADASUVE ist im Abschnitt mit den Informationen für das medizinische Fachpersonal in der Packungsbeilage zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Amoxapin.

Patienten mit akuten respiratorischen Zeichen/Symptomen (z. B. Keuchen) oder aktiven Atemwegserkrankungen (wie beispielsweise Patienten mit Asthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung [COPD]) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für die Abgabe der vollständigen Dosis von Loxapin ist die korrekte Anwendung des ADASUVE-Inhalators wichtig. Das medizinische Fachpersonal muss sicherstellen, dass der Patient den Inhalator sachgemäß anwendet.

ADASUVE kann eine eingeschränkte Wirksamkeit aufweisen, wenn der Patient begleitend mit anderen Arzneimitteln, insbesondere anderen Antipsychotika, behandelt wird.

Bronchospasmus

In placebokontrollierten klinischen Studien an Probanden mit Asthma oder COPD wurden Bronchospasmen sehr häufig beobachtet. Aufgetretene Bronchospasmen wurden üblicherweise innerhalb von 25 Minuten nach Anwendung einer Dosis berichtet. Patienten, die ADASUVE erhalten, müssen daher im Anschluss an die Anwendung einer Dosis angemessen überwacht werden. ADASUVE wurde nicht an Patienten mit anderen Formen von Lungenerkrankungen untersucht. Sollten nach der Behandlung mit ADASUVE Bronchospasmen auftreten, können diese mit einem kurzwirksamen bronchodilatatorischen Betasympathomimetikum, wie beispielsweise Salbutamol, behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). ADASUVE darf bei Patienten, die irgendwelche respiratorischen Zeichen/Symptome aufweisen, nicht wieder angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hypoventilation

Da Loxapin primär auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkt, muss ADASUVE bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion mit Vorsicht angewendet werden, wie beispielsweise bei hypovigilanten Patienten oder Patienten mit zentralnervöser Depres-

sion, die durch Alkohol oder andere zentral wirkende Arzneimittel bedingt ist, zu denen Anxiolytika, die meisten Antipsychotika, Hypnotika, Opiate usw. zählen (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

ADASUVE wurde bei älteren Patienten, einschließlich jener mit Demenz-assoziiertes Psychose, nicht untersucht. Klinische Studien sowohl mit atypischen als auch konventionellen Antipsychotika haben gezeigt, dass für ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Placebo besteht. ADASUVE ist für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose nicht indiziert.

Extrapyramidale Symptome

Extrapyramidale Symptome (einschließlich akuter Dystonie) sind bekannte Klasseneffekte von Antipsychotika. ADASUVE ist bei Patienten mit anamnestic bekannten extrapyramidalen Symptomen mit Vorsicht anzuwenden.

Tardive Dyskinesie

Wenn bei einem Patienten während der Behandlung mit Loxapin Anzeichen oder Symptome einer tardiven Dyskinesie auftreten, sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden. Die Symptome können sich zeitweise verschlimmern oder sogar erst nach Absetzen der Behandlung auftreten.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder ungeklärtes hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS aufweist, muss ADASUVE abgesetzt werden.

Hypotonie

Leichte Hypotonie wurde in placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 24 Stunden) bei agitierten Patienten beobachtet, die ADASUVE angewendet hatten. Falls eine blutdrucksteigernde Behandlung erforderlich ist, wird Noradrenalin oder Phenylephrin bevorzugt. Adrenalin sollte nicht angewendet werden, da eine Stimulation der Beta-Adrenozeptoren bei einer Loxapin-induzierten partiellen Alpha-Adrenozeptorblockade zu einer Verschlimmerung der Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es liegen keine Daten zur Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankungen vor. ADASUVE wird nicht für Patientengruppen mit anamnestic bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt oder ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Überleitungsstörungen in der Vorge-schichte), zerebrovaskulären Erkrankungen

oder Beschwerden, die für Hypotonie prädisponieren können (Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln), empfohlen.

QT-Intervall

Eine klinisch relevante QT-Verlängerung scheint mit einer Einzeldosis oder mit einer Mehrfachgabe von ADASUVE nicht im Zusammenhang zu stehen. Vorsicht ist geboten, wenn ADASUVE bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder mit QT-Verlängerungen in der Familienanamnese angewendet wird sowie bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern. Das potenzielle Risiko für QTc-Verlängerungen bei einer Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall bekanntermaßen verlängern, ist nicht bekannt.

Krampfanfälle/Konvulsionen

Bei Patienten mit konvulsiven Störungen in der Anamnese ist Loxapin mit Vorsicht anzuwenden, da es die Anfallsschwelle herabsetzt. Krampfanfälle wurden bei Patienten berichtet, die Loxapin in antipsychotischen Dosismengen oral einnehmen und können bei Epilepsiepatienten selbst bei Aufrechterhaltung einer routinemäßigen Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Anticholinerge Wirkung

Aufgrund der anticholinergen Wirkung ist bei der Anwendung von ADASUVE bei Patienten mit Glaukom oder Tendenz zur Harnverhaltung Vorsicht geboten, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe eines anticholinergen Arzneimittels gegen Parkinson.

Intoxikation oder organische Erkrankungen (Delirium)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADASUVE bei Patienten mit Agitiertheit infolge von Intoxikation oder organischer Erkrankung (Delirium) sind nicht erwiesen. Vorsicht ist bei der Anwendung von ADASUVE bei vergifteten oder deliranten Patienten geboten (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen oder anderen hypnosedativen oder atemdepressiven Arzneimitteln kann mit übermäßiger Sedierung und Atemdepression oder Atemversagen verbunden sein. Wenn zusätzlich zu Loxapin eine Behandlung mit einem Benzodiazepin für notwendig erachtet wird, muss der Patient auf übermäßige Sedierung und orthostatische Hypotonie überwacht werden.

In einer Studie mit inhalativ verabreichtem Loxapin in Kombination mit intramuskulär verabreichtem Lorazepam (1 mg) traten, im Vergleich zur Einzelgabe der Präparate, keine signifikanten Effekte auf die Respirationsrate, die Pulsoxymetrie, den Blutdruck und die Herzfrequenz auf. Höhere Dosen von Lorazepam wurden nicht untersucht. Die Effekte der Kombination auf die Sedierung schienen additiv zu sein.

Potenzielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch ADASUVE

Für Loxapin sind keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zu erwarten, die entweder durch Cytochrom-P450 (CYP450)-Isoenzyme metabolisiert oder durch humane Uridin 5'-diphosphoglucuronosyl Transferasen (UGTs) glucuronidiert werden.

Vorsicht ist angeraten, wenn Loxapin mit anderen Arzneimitteln kombiniert wird, von denen bekannt ist, dass sie die Anfallsschwelle herabsetzen, wie beispielsweise Phenothiazine oder Butyrophenone, Clozapin, Trizyklika oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Tramadol und Mefloquin (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien deuteten darauf hin, dass Loxapin kein Substrat des P-Glykoproteins (P-GP) ist, sondern P-GP hemmt. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass es in therapeutischen Konzentrationen den P-GP-vermittelten Transport von anderen Arzneimitteln klinisch signifikant hemmt.

Aufgrund der primären Wirkung von Loxapin auf das Zentralnervensystem ist Vorsicht geboten, wenn ADASUVE in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln angewendet wird, zu denen Anxiolytika, die meisten Antipsychotika, Hypnotika und Opiate zählen. Die Anwendung von Loxapin wurde bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelvergiftung (sowohl durch verordnete als auch durch illegale Arzneimittel) nicht beurteilt. Loxapin kann in Kombination mit anderen das ZNS dämpfenden Substanzen eine schwere Atemdepression verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Potenzielle Beeinflussung von ADASUVE durch andere Arzneimittel

Loxapin ist ein Substrat für flavinhaltige Monoxygenasen (FMO) sowie für einige CYP450-Isoenzyme (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist das Risiko für metabolische Wechselwirkungen infolge einer Wirkung auf eine einzelne Isoform begrenzt. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die begleitend mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, bei denen es sich entweder um Hemmer oder Induktoren dieser Enzyme handelt, insbesondere wenn für das gleichzeitig angewendete Arzneimittel bekannt ist, dass es mehrere der am Metabolismus von Loxapin beteiligten Enzyme hemmt oder induziert. Derartige Arzneimittel können die Wirksamkeit und Sicherheit von ADASUVE irregulär verändern. Die gleichzeitige Anwendung von CYP1A2-Hemmern (wie beispielsweise Fluvoxamin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Propranolol oder Refecoxib) sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Adrenalin

Die gleichzeitige Anwendung von Loxapin und Adrenalin kann zu einer Verschlimmerung der Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft wiederholt

gegenüber Antipsychotika exponiert waren, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Infolgedessen sollte eine Überwachung der Neugeborenen in Betracht gezogen werden. ADASUVE darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Die Menge, in der Loxapin oder seine Metaboliten in die Muttermilch abgesondert werden, ist nicht bekannt. Es wurde allerdings nachgewiesen, dass Loxapin und seine Metaboliten bei lactierenden Hündinnen in die Milch übergehen. Den Patientinnen sollte geraten werden, über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der Einnahme von Loxapin nicht zu stillen und die zwischenzeitlich produzierte Milch zu verwerfen.

Fertilität

Es liegen keine für Loxapin spezifischen Daten zur Fertilität in Bezug auf den Menschen vor. Es ist bekannt, dass beim Menschen eine langfristige Behandlung mit Antipsychotika zu Libidoverlust und Amenorrhoe führen kann. Bei weiblichen Ratten wurden Wirkungen auf die Reproduktion beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien hinsichtlich der Wirkung von Loxapin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der Möglichkeit von Sedierung/Somnolenz, Müdigkeit oder Schwindel dürfen die Patienten keine gefährlichen Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, bedienen, bis sie sicher sind, dass Loxapin auf sie keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

ADASUVE hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Bewertung von Nebenwirkungen anhand von Daten aus klinischen Studien basiert auf zwei klinischen Phase-III- und einer klinischen Phase-IIA-Studie, die kurzfristig (über 24 Stunden) und placebokontrolliert an 524 erwachsenen Patienten mit Agitiertheit im Zusammenhang mit Schizophrenie (einschließlich 27 Patienten mit schizoaffektiven Störungen) oder bipolaren Störungen durchgeführt wurden, welche mit ADASUVE 4,5 mg (265 Patienten) oder ADASUVE 9,1 mg (259 Patienten) behandelt wurden.

In Studien an agitierten Patienten wurden Bronchospasmen als eine gelegentliche aber schwerwiegende Nebenwirkung berichtet. Bei Patienten mit aktiven Atemwegserkrankungen wurden sie dahingegen häu-

fig berichtet und erforderten oft eine Behandlung mit einem kurzwirksamen bronchodilatatorischen Betasympathomimetikum. Die häufigsten während der Anwendung mit ADASUVE berichteten Nebenwirkungen waren Geschmacksstörung, Sedierung/Somnolenz und Schwindel (Schwindel trat häufiger im Anschluss an eine Behandlung mit Placebo als mit Loxapin auf).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen werden gemäß folgender Konvention eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Einteilung nach den MedDRA-Systemorganklassen	
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Sedierung/Somnolenz
Häufig:	Schwindel
Gelegentlich:	Dystonie, Dyskinesie, Okulogyration (kreisende Bewegung der Augen), Tremor, Akathisie/Unruhe
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Rachenreizung
Gelegentlich:	Bronchospasmus (einschließlich Atemnot)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Geschmacksstörung
Häufig:	Mundtrockenheit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bronchospasmus

In placebokontrollierten Kurzzeitstudien (über 24 Stunden) an Patienten mit Agitiertheit im Zusammenhang mit Schizophrenie oder bipolaren Störungen ohne aktive Atemwegserkrankungen traten Bronchospasmen (einschließlich Berichten über Keuchen, Atemnot oder Husten) bei Patienten unter ADASUVE gelegentlich auf. Allerdings wurden in placebokontrollierten klinischen Prüfungen an Probanden mit leichtem bis mittelschwerem persistierendem Asthma oder mittelschwerer bis schwerer COPD Bronchospasmen sehr häufig als Nebenwirkung berichtet. Die meisten dieser Ereignisse traten innerhalb von 25 Minuten nach Anwendung einer Dosis auf, waren von leichtem bis mittlerem Schweregrad und konnten durch Inhalation eines Bronchodilatators abgeschwächt werden.

Im Zusammenhang mit langfristiger oraler Anwendung von Loxapin beobachtete Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit einer langfristigen oralen Anwendung von Loxapin be-

obachteten Nebenwirkungen umfassen Sedierung und Schläfrigkeit, extrapyramidale Symptome (z. B. Tremor, Akathisie, Rigidität und Dystonie), kardiovaskuläre Effekte (z. B. Tachykardie, Hypotonie, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Benommenheit und Synkope) und anticholinerge Effekte (z. B. trockene Augen, verschwommenes Sehen und Harnverhaltung).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierungen

In klinischen Studien wurden keine Fälle einer Überdosierung von ADASUVE berichtet.

Im Fall einer versehentlichen Überdosierung werden die Anzeichen und Symptome von der Anzahl der eingenommenen Einheiten und der individuellen Verträglichkeit beim Patienten abhängen. Wie aufgrund der pharmakologischen Wirkungen von Loxapin zu erwarten sein dürfte, können die klinischen Befunde von leichter Depression des Zentralnervensystems und der kardiovaskulären Systeme bis zu profunder Hypotonie, Atemdepression und Bewusstlosigkeit reichen (siehe Abschnitt 4.4). Die Möglichkeit des Auftretens von extrapyramidalen Symptomen und/oder Krampfanfällen darf nicht außer Acht gelassen werden. Es wurde auch Nierenversagen nach einer oralen Überdosierung von Loxapin berichtet.

Die Behandlung einer Überdosierung ist grundsätzlich symptomatisch und unterstützend. Es könnte erwartet werden, dass eine Hypotonie auf die Verabreichung von Noradrenalin oder Phenylephrin anspricht. Adrenalin darf nicht angewendet werden, da es bei Patienten mit partieller adrenerger Blockade zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Schwere extrapyramidale Reaktionen sind mit anticholinergen Arzneimitteln gegen Parkinson oder Diphenhydramin-Hydrochlorid zu behandeln. Es sollte zudem eine Therapie mit einem Antikonvulsivum eingeleitet werden, sofern dies angezeigt ist. Zusätzliche Maßnahmen umfassen Sauerstoffgabe und intravenöse Flüssigkeitszufuhr.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika; Antipsychotika, ATC-Code: N05AH01

Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Loxapin über einen hoch affinen Antagonismus von D2- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt wird. Loxapin bindet an noradrenerge, histaminerge und cholinerge Rezeptoren, und sein pharmakologisches Wirkungsspektrum kann durch seine Wechselwirkung mit diesen Systemen beeinflusst werden.

Bei einigen Tierarten wurden Exzitabilitätsänderungen in subkortikalen inhibitorischen Regionen beobachtet, die mit einer beruhigenden Wirkung und einer Unterdrückung von aggressivem Verhalten assoziiert waren.

Klinische Wirksamkeit

In die zwei Phase-III-Studien wurden Patienten mit mindestens mittelgradiger akuter Agitiertheit (Stufe 14 oder höher auf der PEC-Skala (*Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS] Excited Component scale*, Erregungskomponente der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala [PANSS])) (mangelnde Impulskontrolle, Anspannung, Feindseligkeit, unkooperatives Verhalten und Erregung) aufgenommen. Einschlusskriterium für Studie 004-301 war die Diagnose von Schizophrenie. Einschlusskriterium für Studie 004-302 war die Diagnose einer bipolaren Störung (akute manische oder gemischte Episode). Die Patienten litten gemäß den Jahren, die seit der Diagnosestellung verstrichen waren und den bisherigen Krankenhausaufenthalten an langjährigen psychiatrischen Krankheiten (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Auflage (DSM-IV)). Die Patienten erhielten randomisiert Placebo, ADASUVE 4,5 mg oder ADASUVE 9,1 mg.

Das Durchschnittsalter der randomisierten Patienten betrug in Studie 004-301 43,1 Jahre und in Studie 004-302 40,8 Jahre; junge Erwachsene (im Alter von 18–25 Jahren) waren in beiden Studien schwach vertreten (7,3%). In der Schizophrenie-Studie waren Frauen schwach vertreten (26,5%) und in der Studie 004-302 war nahezu die Hälfte der Patienten männlich (49,7%). Etwa 35% der Patienten mit Schizophrenie nahmen zum Zeitpunkt der Anwendung einer Dosis gleichzeitig Antipsychotika ein, während diese Arzneimittel von ungefähr 13% der Patienten mit bipolarer Störung eingenommen wurden. In beiden Phase-III-Studien waren die Patienten in der Mehrzahl Raucher, wobei 82% der Patienten mit Schizophrenie und 74% der Patienten mit bipolarer Störung rauchten.

Im Anschluss an die erste Dosis wurde nach mindestens 2 Stunden eine zweite Dosis angewendet, wenn die Agitiertheit nicht ausreichend abgeklungen war. Bei Bedarf wurde nach mindestens 4 Stunden im Anschluss an Dosis 2 eine dritte Dosis angewendet. Notfallmedikation (intramuskuläres Lorazepam) wurde verabreicht, wenn es medizinisch notwendig war. Primärer Endpunkt war eine absolute Veränderung des PEC-Ausgangsscores innerhalb von zwei Stunden im Anschluss an Dosis 1 für beide ADASUVE-Dosen im Vergleich zu Placebo. Die anderen Endpunkte umfassten u.a. PEC- und CGI-I- (Clinical Global Impression – Improvement) Responder 2 Stunden im Anschluss an Dosis 1 und die Gesamtzahl

Hauptergebnisse aus den zulassungsrelevanten Studien über die Wirksamkeit: Vergleiche zwischen ADASUVE 4,5 mg, ADASUVE 9,1 mg und Placebo

	Studienpatienten	004-301 Schizophrenie			004-302 Bipolare Störung		
		Behandlung N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5 mg 104
PEC-Veränderung	Baseline	17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Veränderung 2 Stunden nach Dosisgabe	- 5,5	- 8,1 ⁺	- 8,6 [*]	- 4,9	- 8,1 [*]	- 9,0 [*]
	SD	4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC-Responder	30 min nach Dosisgabe	27,8 %	46,6 %	57,1 %	23,8 %	59,6 %	61,9 %
	2 Stunden nach Dosisgabe	38,3 %	62,9 %	69,6 %	27,6 %	62,5 %	73,3 %
CGI-I-Responder	CGI-I-Responder (%)	35,7 %	57,4 %	67,0 %	27,6 %	66,3 %	74,3 %
Benötigte Dosen	Eine	46,1 %	54,4 %	60,9 %	26,7 %	41,3 %	61,5 %
	Zwei	29,6 %	30,7 %	26,4 %	41,0 %	44,2 %	26,0 %
	Drei	8,7 %	8,8 %	7,3 %	11,4 %	5,8 %	3,8 %
	Notfallmedikation	15,6 %	6,1 %	5,4 %	21,0 %	8,6 %	8,6 %

* = p < 0,0001

+ = p < 0,01

PEC-Responder = Veränderung um ≥ 40 % gegenüber dem PEC-Ausgangsscore;

CGI-I-Responder = Score von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert)

PBO = Placebo

SD = Standardabweichung

der Patienten pro Gruppe, die 1, 2 oder 3 Dosen der Studienmedikation mit und ohne Notfallmedikation erhielten. Als Responder galten Patienten, bei denen der PEC-Gesamtscore um einen Wert von ≥ 40 % gegenüber dem Ausgangswert abfiel, oder Patienten mit einem CGI-I-Score von 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert).

Eine verminderte Agitiertheit war zum ersten Bewertungszeitpunkt, 10 Minuten nach Gabe von Dosis 1, sowie bei allen nachfolgenden Bewertungen während des 24-stündigen Bewertungszeitraums unter den Dosen von 4,5 mg und 9,1 mg sowohl bei Schizophrenie-Patienten als auch bei Patienten mit bipolaren Störungen ersichtlich.

Eine Untersuchung verschiedener Untergruppen der Patienten (Alter, Rasse und Geschlecht) zeigte keine unterschiedliche Ansprechbarkeit auf der Grundlage dieser Untergruppierungen.

Die Hauptergebnisse sind in oben stehender Tabelle angeführt.

In einer unterstützenden Phase-II-Einzeldosisstudie an insgesamt 129 Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung betrug der Abfall des PEC-Scores nach 2 Stunden -5,0 unter Placebo, -6,7 unter ADASUVE 4,5 mg und -8,6 (p < 0,001) unter ADASUVE 9,1 mg. Eine Notfallmedikation erfolgte entsprechend bei 32,6 %, 11,1 % und 14,6 % der Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADASUVE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 0 bis unter 12 Jahren zur Behandlung von Schizophrenie und in der Altersklasse von 0 bis unter 10 Jahren zur Behandlung von bipolaren Störungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informatio-

nen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADASUVE eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 12 bis unter 18 Jahren zur Behandlung von Schizophrenie und in der Altersklasse von 10 bis unter 18 Jahren zur Behandlung von bipolaren Störungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Anwendung von ADASUVE resultierte in einer raschen Resorption von Loxapin, wobei die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}) 2 Minuten betrug. Die Exposition gegenüber Loxapin innerhalb der ersten 2 Stunden nach Anwendung (AUC_{0-2h} , ein Maß für die frühzeitige Exposition, die für das Einsetzen der therapeutischen Wirkung relevant ist) betrug bei gesunden Probanden 25,6 ng*h/ml bei der Dosis von 4,5 mg und 66,7 ng*h/ml bei der Dosis von 9,1 mg.

Die pharmakokinetischen Parameter wurden für Loxapin bei Probanden unter langfristigem, stabilem neuroleptischen Behandlungsregime nach wiederholter Anwendung in vierstündigen Abständen von insgesamt 3 Dosen ADASUVE (entweder 4,5 mg oder 9,1 mg) bestimmt. Die mittleren Plasmakonzentrationen waren nach der ersten und dritten Dosis von ADASUVE ähnlich und deuteten somit auf eine minimale Akkumulation während des 4-stündigen Dosisintervalls hin.

Verteilung

Loxapin wird rasch aus dem Plasma entfernt und in die Gewebe verteilt. Tierexperimentelle Studien, die im Anschluss an eine orale

Anwendung durchgeführt wurden, deuteten auf eine anfänglich vorrangige Verteilung in Lunge, Gehirn, Milz, Herz und Nieren hin. Loxapin ist zu 96,6 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Loxapin wird extensiv in der Leber unter Bildung mehrerer Metaboliten metabolisiert. Die wesentlichen Stoffwechselwege umfassen Hydroxylierung zur Bildung von 8-OH-Loxapin und 7-OH-Loxapin, N-Oxidation zur Bildung von Loxapin-N-oxid und Demethylierung zur Bildung von Amoxapin. Bei ADASUVE war die beim Menschen beobachtete Reihenfolge der Metaboliten (auf der Grundlage einer systemischen Exposition) 8-OH-Loxapin >> Loxapin-N-oxid > 7-OH-Loxapin > Amoxapin, wobei die Plasmaspiegel von 8-OH-Loxapin denen der Ausgangsverbindung ähnlich waren. 8-OH-Loxapin übt keine pharmakologische Wirkung auf den D2-Rezeptor aus, während der untergeordnete Metabolit, 7-OH-Loxapin, eine hohe Bindungsaffinität zu D2-Rezeptoren aufweist.

Loxapin ist ein Substrat für mehrere CYP450-Isoenzyme. *In-vitro*-Studien zeigten, dass 7-OH-Loxapin primär durch CYP 3A4 und 2D6, 8-OH-Loxapin primär durch CYP 1A2, Amoxapin primär durch CYP 3A4, 2C19 und 2C8 und Loxapin-N-oxid durch FMO gebildet werden.

Das Potenzial von Loxapin und seinen Metaboliten (Amoxapin, 7-OH-Loxapin, 8-OH-Loxapin und Loxapin-N-oxid) zur Hemmung des über CYP450 vermittelten Arzneimittelmetabolismus wurde *in vitro* für die Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 untersucht. Es wurde keine signifikante Hemmung beobachtet.

In-vitro Studien deuten darauf hin, dass Loxapin und 8-OH-Loxapin keine Induktoren für die Cytochrom-P450-Isoenzyme

1A2, 2B6 und 3A4 sind. Zusätzlich deuten in-vitro Studien darauf hin, dass Loxapin und 8-OH-Loxapin keine Inhibitoren von UGT 1A1, 1A3, 1A4, 2B7 und 2B15 sind.

Elimination

Die Ausscheidung von Loxapin erfolgt größtenteils innerhalb der ersten 24 Stunden. Die Metaboliten werden mit dem Urin in Form von Konjugaten und mit den Faeces unkonjugiert ausgeschieden. Die Werte für die terminale Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) lagen zwischen 6 und 8 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die mittleren Plasmakonzentrationen von Loxapin im Anschluss an eine Anwendung von ADASUVE verliefen über den klinischen Dosisbereich linear. $AUC_{0-2\text{h}}$, AUC_{inf} und C_{max} stiegen dosisabhängig an.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Raucher

Eine populationspharmakokinetische Analyse, in welcher die Expositionen bei Rauchern und Nichtrauchern miteinander verglichen wurden, zeigte, dass Rauchen, das CYP 1A2 induziert, eine minimale Auswirkung auf die Exposition gegenüber ADASUVE hat. Eine Dosisanpassung aufgrund der Rauchgewohnheiten wird nicht empfohlen.

Bei Raucherinnen ist die Exposition (AUC_{inf}) gegenüber ADASUVE und dessen wirksamen Metaboliten 7-OH-Loxapin niedriger als bei Nichtraucherinnen (84 % vs. 109 % 7-OH-Loxapin/Loxapin-Verhältnis), was vermutlich auf eine bei Rauchern gesteigerte Clearance von Loxapin zurückzuführen ist.

Demografische Merkmale

Nach der Anwendung von ADASUVE zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede in der Exposition oder der Disposition von Loxapin aufgrund von Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht oder Körpermasseindex (*body mass index*, BMI).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten mit Ausnahme von Veränderungen an reproduktiven Geweben im Zusammenhang mit der verlängerten Pharmakologie von Loxapin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ähnliche Veränderungen, wie beispielsweise Gynäkomastie, sind beim Menschen bekannt, treten aber nur nach einer langfristigen Verabreichung von Arzneimitteln auf, die Hyperprolaktinämie verursachen.

Weibliche Ratten paarten sich aufgrund eines anhaltenden Diöstrus nach einer oralen Behandlung mit Loxapin nicht. Embryo- bzw. fetale Entwicklungsstudien und perinatale Studien erbrachten Hinweise auf Entwicklungsverzögerungen (reduziertes Gewicht, verzögerte Ossifikation, Hydronephrose, Hydroureter und/oder aufgetriebenes Nierenbecken mit reduzierten oder fehlenden Papillen) und eine erhöhte perinatale und neonatale Mortalität unter den Nachkommen von Ratten, die ab der Mitte ihrer

Trächtigkeit mit oralen Dosen unterhalb der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von ADASUVE auf der Basis von mg/m^2 behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bis unmittelbar vor der Anwendung im Originalbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ADASUVE ist in einem versiegelten, mehrfach beschichteten Aluminiumfolien-Beutel verpackt. ADASUVE 9,1 mg wird in einem Umkarton mit 1 oder 5 Einheiten geliefert.

Der weiße Inhalator (Gehäuse) besteht aus medizinisch unbedenklichem Polycarbonat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/823/002 (5 Einzeldosis-Inhalatoren)
EU/1/13/823/004 (1 Einzeldosis-Inhalator)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt