

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. Bölümün sonuna bakabilirsiniz.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADASUVE 9.1 mg inhalasyon için kullanıma hazır toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir inhaler dozu 10 mg loksapin içerir (9.1 mg aktarılan doz).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon için kullanıma hazır toz.

Bir ucunda ağızlık, diğer ucunda çıkıntı yapan çekme tablası olan beyaz cihaz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ADASUVE şizofreni hastalarında ve bipolar bozukluğu olan hastalarda gelişen hafif-orta şiddette ajitasyonun hızla kontrol altına alınması için kullanılır. Hastalar akut ajitasyon semptomlarının kontrol altına alınmasının hemen ardından düzenli tedavi almaya başlamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ADASUVE yalnızca hastane ortamında ve profesyonel bir sağlık mensubunun gözetiminde verilmelidir.

Olası ciddi solunum sistemi ile ilgili yan etkilerin (bronkospazm) tedavisi için kısa etkili bcta-agonist bronkodilatör ilaçlar hazır bulundurulmalıdır.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

ADASUVE'un önerilen başlangıç dozu 9.1 mg'dır. Gerekirse 2 saat sonra ikinci bir doz verilebilir. İki dozdan fazla verilmemelidir.

Eğer hasta daha önce 9.1 mg'lık dozu tolere edememişse, ya da doktor daha düşük bir dozun daha uygun olduğuna karar verirse 4.5 mg'lık daha düşük bir doz verilebilir. Düşük doz formu bulunmadığı durumlarda tedavi kesilmelidir.

Her bir dozun uygulanmasından sonra hasta ilk bir saat boyunca bronkospazm belirti ve bulguları açısından gözlenmelidir.

Uygulama şekli:

İnhalasyon yoluyla kullanım içindir.

ADASUVE mühürlü poşetlerde paketlenmiştir ve kullanılacağı zamana kadar poşet içinde kalmalıdır.

ADASUVE gerektiği zaman poşetten çıkartılır. Çekme tablası çıkarıldığında, ADASUVE'un kullanılmaya hazır olduğunu gösteren yeşil bir ışık yanar (çekme tablası çekildikten sonra ADASUVE 15 dakika içinde kullanılmalıdır). ADASUVE'un inhalasyonu için hasta ağızlıktan kesintisiz, derin bir nefes alır. İnhalasyonun tamamlanmasından sonra hasta ağızından ağızlığı çıkartır ve kısa bir süre için nefesini tutar. Yeşil ışığın sönmesi ADASUVE'un inhalasyonunun tamamlandığını gösterir. Kullanım sırasında cihazın dış yüzeyi ısınabilir. Bu durum normaldir.

ADASUVE'un nasıl kullanılacağı ile ilgili talimatların tamamı için ilacın kullanma talimatında bulunan sağlık personeli için bilgiler bölümüne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer Yetmezliği:

ADASUVE böbrek ya da karaciğer yetersizliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Mevcut veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda (18 yaşından küçük) ADASUVE'un etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veri yoktur.

Geriatrik Popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda ADASUVE'un etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. Mevcut veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

ADASUVE, aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Etkin maddeye ya da amoksapine karşı aşırı duyarlılık
- Akut solunum sistemi hastalığı belirti ve bulgularını (örneğin hırıltılı solunum) gösteren hastalar veya astım ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi aktif hava yolları hastalığı olan hastalar (bakınız bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tam doz loksapinin uygulanabilmesi için ADASUVE inhalerin doğru kullanımı önemlidir. Sağlık personeli, hastanın inhaleri doğru bir şekilde kullanacağından emin olmalıdır.

Hastalar beraberinde diğer antipsikotikler başta olmak üzere başka tıbbi ürünler kullanmakta ise ADASUVE'un etkililiği sınırlı olabilir.

Bronkospazm

Astım ve KOAH hastalarında yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bronkospazm sıklıkla gözlenmiştir. Bronkospazm eğer gelişirse, tipik olarak dozun alınmasından sonraki 25 dakika içinde gelişmektedir. Bu nedenle ADASUVE alan hastalar dozun verilmesini takiben uygun bir şekilde gözlenmelidir. ADASUVE diğer akciğer hastalığı olan hastalarda araştırılmamıştır. ADASUVE tedavisinden sonra bronkospazm gelişmesi durumunda, bronkospazm salbutamol gibi kısa etkili bir beta-agonist bronkodilatör ile tedavi edilmelidir.

(bakınız bölüm 4.2 ve 4.8). Herhangi bir solunum sistemi belirtisi ya da semptomu gelişen hastalarda ADASUVE yeniden kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.3).

Hipoventilasyon

Loksapinin santral sinir sistemi üzerine etkileri göz önüne alındığında, ADASUVE, hipovijilansı olan veya alkol veya santral etkili diğer ilaçlara bağlı (anksiyolitikler, çoğu antipsikotikler, hipnotikler, opiyatlar v.b.) santral sinir sistemi depresyonu bulunan hastalar gibi solunumu sıkıntılı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastalar

ADASUVE, demansa bağlı psikoza olanlar dahil, yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. Gerek atipik, gerekse geleneksel antipsikotik tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların, plasebo kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, ölüm risklerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. ADASUVE'un demansa bağlı psikoza olan hastaların tedavisinde endikasyonu yoktur.

Ekstrapiramidal belirtiler

Ekstrapiramidal belirtiler (akut distoni dahil) antipsikotiklerin sınıf etkisi olarak bilinir. Bilinen ekstrapiramidal belirti öyküsü olan hastalarda ADASUVE dikkatli kullanılmalıdır.

Tardif diskinezi

Eğer loksapine ile tedavi edilen bir hastada tardif diskinezi belirti ve bulguları ortaya çıkarsa ilacın bırakılması düşünülmelidir. Bu semptomlar, tedavi kesildikten sonra geçici olarak kötüye gidebilir hatta tedavi kesildikten sonra ortaya çıkabilir.

Nöroleptik malign sendrom (NMS)

NMS'nin klinik belirtileri yüksek ateş, kas rijiditesi, mental durum değişikliği ve otonomik dengesizliktir (düzensiz nabız ve kan basıncı, taşikardi, terleme ve kalp ritm bozuklukları). Bunlara ek olarak, kreatinin fosfokinaz seviyesinde artış, miyoglobüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetersizliği görülebilir. Eğer hastada, NMS geliştiğini gösteren belirti ve bulgular gözlenirse veya hastada NMS'nin diğer klinik belirtileri olmaksızın nedeni açıklanamayan yüksek ateş varsa ADASUVE kesilmelidir.

Hipotansiyon

ADASUVE verilen ajite hastalarda yapılan kısa dönemli (24 saatlik), plasebo kontrollü çalışmalarda, hafif derecede hipotansiyon bildirilmiştir. Eğer vazopresör tedavi gerekirse noradrenalin ya da fenilefrin tercih edilir. Loksapin kaynaklı kısmi alfa adreno reseptör blokajı durumunda, beta adreno reseptörlerin uyarılması hipotansiyonu ağırlaştırabildiğinden, adrenalin kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.5).

Kardiyovasküler

Kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda ADASUVE'un kullanımı ile ilgili veri yoktur. ADASUVE'un bilinen kardiyovasküler hastalığı (miyokard enfaktüsü ya da iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği ya da ileti bozuklukları), serebrovasküler hastalığı olanlarda ya da hipotansiyona yol açan durumlarda (dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaç tedavisi) kullanımı önerilmez.

QT Aralığı

ADASUVE'un tek doz ve tekrarlayan dozlarda kullanımı ile klinik olarak anlamlı QT uzaması ortaya çıkmamaktadır. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan ya da ailesinde QT uzaması öyküsü olan veya beraberinde QT aralığını uzattığı bilinen başka ilaçlar kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle etkileşimi nedeniyle QTc uzamasının potansiyel riski bilinmemektedir.

Nöbetler/konvülsiyonlar

Loksapin nöbet geçirme eşiğini düşürdüğünden, konvülsif hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antipsikotik dozlarda oral loksapin alan hastalarda nöbetler bildirilmiştir ve nöbetler, rutin antikonvülzan ilaç tedavisine devam eden epileptik hastalarda bile gelişebilir (bakınız bölüm 4.5).

Antikolinergik etkinlik

ADASUVE antikolinergik etkinliği nedeni ile glokom hastalarında ya da idrar retansiyonuna eğilimli hastalarda, özellikle beraberinde antikolinergik tipte bir anti-parkinson ilaç alınıyorsa dikkatle kullanılmalıdır.

İntoksikasyon ya da fiziksel hastalık deliryum

İntoksikasyon ya da deliryuma bağlı ajitasyonu olan hastalarda ADASUVE'un güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. İntoksikasyon ya da deliryumdaki hastalarda ADASUVE dikkatle kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Benzodiazepinlerin ya da diğer hipnosedatiflerin ya da solunum baskılayıcı ilaçların eş zamanlı verilmesi durumunda aşırı sedasyon, solunumun baskılanması ya da solunum yetmezliği gelişebilir. Eğer loksapine ek olarak benzodiazepin tedavisinin gerektiği düşünülüyorsa, hasta aşırı sedasyon ve ortostatik hipotansiyon açısından izlenmelidir.

İnhale edilen loksapin ve 1 mg intramüsküler lorazepam kombinasyonu ile yapılan bir çalışmada, ilaçların tek başına uygulanmaları ile karşılaştırıldığında bu kombinasyonun, solunum sayısı, nabız oksimetresi, kan basıncı veya kalp atım hızı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Lorazepamın daha yüksek dozları ile çalışma yapılmamıştır. Kombinasyonun sedasyon üzerindeki etkilerinin aditif olduğu görülmüştür.

ADASUVE'nin diğer ilaçları etkileme potansiyeli

Loksapinin sitokrom P450 (CYP450) izoenzimleri ve ile metabolize olan veya insan üridin 5'-difosfoglukuronosil transferazları (UGT'ler) tarafından glukuronide edilen tıbbi ürünlerle klinik olarak önemli farmakokinetik etkileşimlere neden olması beklenmez.

Eğer loksapin, örneğin fenotiazinler ya da butirofenonlar, klozapin, trisklikler ya da seçici serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI'ler), tramadol, meflokin gibi nöbet eşiğini düşürdüğu bilinen ilaçlarla kombine ediliyorsa, dikkatli olunması önerilir (bakınız bölüm 4.4).

In vitro çalışmalar loksapinin bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olmadığını ancak P-gp'yi inhibe ettiğini göstermiştir. Bununla birlikte terapötik konsantrasyonlarda, klinik olarak anlamlı bir şekilde, diğer tıbbi ürünlerin P-gp-aracılı transportunu baskılaması beklenmez.

Loksapinin SSS üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, ADASUVE, alkol veya anksiyolitikler, çoğu antipsikotikler, hipnotikler, opiyatlar ve benzerleri gibi santral etkili diğer tıbbi ürünlerle birlikte dikkatli kullanılmalıdır. Alkol ya da tıbbi ürün (gerek reçeteli gerekse yasadışı tıbbi ürünler) intoksasyonlarında loksapinin kullanımı değerlendirilmemiştir. Loksapin, eğer diğer SSS baskılayıcıları ile birlikte kullanılırsa ciddi solunum baskılanmasına neden olabilir (bakınız bölüm 4.4).

Diğer ilaçların ADASUVE'yi etkileme potansiyeli

Loksapin, flavin içeren mono-oksijenazlar (FMO'lar) ve bir çok CYP450 izoenzimi için bir substrattır (bakınız bölüm 5.2). Bu nedenle loksapinin bireysel bir izoform üzerine etkisinin neden olduğu metabolik etkileşim riski sınırlıdır. Eş zamanlı olarak bu enzimlerin gerek baskılayıcısı gerekse indükleyicisi olan başka tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda, özellikle eş zamanlı verilen tıbbi ürünün loksapin metabolizmasında rol alan bir kaç enzimi baskıladığı ya da indüklediği biliniyorsa, dikkatli olunmalıdır. Bu tür tıbbi ürünler, ADASUVE'nin etkililik ve güvenliliğini düzensiz bir şekilde değiştirebilirler. Eğer mümkünse CYP1A2 inhibitörlerinin (örneğin fluvoksamin, siprofloksasin, enoksasin, propranolol ve rofekoksib) eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Adrenalin

Loksapin ve adrenalinin birlikte verilmesi hipotansiyonun ağırlaşmasına neden olabilir (bakınız bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADASUVE'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ve doğum kontrol ilaçları üzerine etkisi ile ilgili yeterli ve iyi kontrol edilen çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Annenin gebeliğinin üçüncü trimestri boyunca kullandığı antipsikotiklere tekrarlayan bir şekilde maruz kalan yenidoğanlar, doğumu takiben şiddeti ve süresi değişkenlik gösteren ekstrapiramidal ve/veya çekilme semptomları gibi advers reaksiyon riski altındadır. Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum sıkıntısı veya beslenme bozuklukları bildirilmiştir. Dolayısıyla, yenidoğanların izlenmesi gerekmektedir. ADASUVE, gebelikte yalnızca; beklenen faydalar, fetüs açısından doğabilecek risklerden açıkça daha fazla ise kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ADASUVE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Loksapin ve metabolitlerinin süte geçme oranı bilinmemektedir. Bununla birlikte loksapin ve metabolitlerinin emziren köpeklerde süte geçtiği gösterilmiştir. Hastalar loksapin aldıktan sonra 48 saat boyunca emzirmemeleri ve bu süre içinde salgılanan sütü sağıp atmaları için uyarılmalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

Loksapinin insan üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili spesifik veri bulunmamaktadır. İnsanlarda, antipsikotiklerle uzun süreli tedavinin libido kaybı ve amenoreye yol açabileceği bilinmektedir. Dişi sıçanlarda, üreme üzerinde etkiler gözlenmiştir (bakınız bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ADASUVE'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde önemli etkileri vardır. Sedasyon/somnolans, yorgunluk ya da başdönmesi olasılığı nedeni ile hastalar, loksapin kullandıklarında kendilerinde advers etki görülmediğine emin oluncaya kadar, motorlu araçlar dahil olmak üzere riskli olabilecek araçlar kullanmamalıdır (bakınız bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Klinik çalışma verilerinden elde edilen advers reaksiyonların değerlendirmesi, ADASUVE 4.5 mg (265 hasta) ya da ADASUVE 9.1 mg (259 hasta) ile tedavi edilen 524 yetişkin şizofreni (şizoaffektif bozukluğu olan 27 hasta da dahil) ya da bipolar bozuklukla ilişkili

ajite hastanın dahil olduğu iki Faz 3 ve bir kısa dönemli (24 saat) Faz 2A plasebo kontrollü klinik çalışmaya dayanmaktadır.

Ajite hastalarda yapılan çalışmalarda, bronkospazm sık olmayan ancak ciddi bir advers reaksiyon olarak bildirilmiş olmakla birlikte, aktif havayolu hastalığı olan hastalarda sık olarak bildirilmiştir ve genellikle kısa etkili beta-agonist bir bronkodilatör ile tedavi gerektirmiştir. ADASUVE tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar, tat bozukluğu (disguzi), sedasyon/uykuya meyil (somnia) ve başdönmesidir (başdönmesi, plasebo alan hastalarda loksapin alanlara göre daha yaygın görülmüştür).

İstenmeyen reaksiyonlar

Aşağıda sıralanan istenmeyen reaksiyonlar şu şekilde sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$).

Sinir Sistemi Bozuklukları

Çok yaygın: Sedasyon/somnia

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Distoni, disknezi, okülogirasyon, tremor, akatizi/huzursuzluk

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum sistemi, toraks ve mediasten hastalıkları

Yaygın: Boğaz iritasyonu

Yaygın olmayan: Bronkospazm (nefes darlığı dahil)

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Disguzi

Yaygın: Ağız kuruluğu

Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları

Yaygın: Yorgunluk

Seçilmiş istenmeyen reaksiyonların tanımlanması

Bronkospazm

Şizofreni ya da bipolar bozuklukla ilişkili ajite, aktif solunum yolu hastalığı olmayan hastalarda yapılan kısa dönemli (24 saat), plasebo-kontrollü çalışmalarda; ADASUVE ile tedavi edilenlerde bronkospazmın (hırıltılı solunum, nefes darlığı ya da öksürük bildirimlerini kapsayan) yaygın olmadığı görülmüştür. Fakat, hafif-orta persistan astımı veya orta-ağır KOAH'ı olan hastaları kapsayan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bronkospazmın çok yaygın olduğu bildirilmiştir. Dozun verilmesinden sonraki 25 dakika içinde oluşan bu olayların çoğunun hafif-orta şiddette olduğu ve bir inhale bronkodilatörle düzeltilebileceği belirtilmiştir.

Sürekli oral loksapin kullanımında görülen istenmeyen reaksiyonlar

Loksapinin kronik oral kullanımında bildirilen istenmeyen reaksiyonlar arasında sedasyon ve uyku hali; ekstrapiramidal semptomlar (örneğin tremor, akatizi, rijidite ve distoni); kardiyovasküler etkiler (örneğin taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon, sersemlik ve senkop); ve antikolinergik etkiler (örneğin göz kuruluğu, bulanık görme ve idrar retansiyonu) vardır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda, ADASUVE'un aşırı doz kullanımı vakası bildirilmemiştir.

Kazara olan doz aşımı durumunda, belirti ve bulgular, alınan doz sayısına ve hastanın kişisel toleransına bağlıdır. Klinik bulgular; loksapinin farmakolojik etkilerinden beklendiği gibi, SSS'nin ve kardiyovasküler sistemin hafif depresyonundan, derin hipotansiyon, solunum depresyonu ve bilinç kaybına kadar değişebilir (bakınız bölüm 4.4). Ekstrapiramidal semptomların ve/veya konvülsif nöbetlerin ortaya çıkma olasılığı akılda tutulmalıdır. Oral loksapin doz aşımını takiben gelişen böbrek yetersizliği bildirilmiştir.

Doz aşımının tedavisi temel olarak semptomatik ve destekleyici tedavidir. Şiddetli hipotansiyonun noradrenalin veya fenilefrine yanıt vermesi beklenebilir. Kısmi adrenerjik blokajı olan hastalarda, adrenalin tedavisi daha fazla kan basıncı düşmesine neden olacağı için kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5). Şiddetli ekstrapiramidal reaksiyonlar antikolinergik antiparkinson ajanlar veya difenhidramin hidroklorid ile tedavi edilmeli ve endikasyonu varsa antikonvülzan tedavi başlanmalıdır. Ek önlemler arasında oksijen ve intravenöz sıvı verilmesi vardır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, antipsikotikler

ATC Kodu: N05AH01

Loksapinin etkinliği, yüksek afinite gösterdiği dopamin D2 reseptörü ve serotonin 5HT_{2A} reseptörlerine antagonistik etkisi ile açıklanmaktadır.

Loksapin, noradrenerjik, histaminerjik ve kolinerjik reseptörlere bağlanır ve bu sistemlerle etkileşimi farmakolojik etkilerinin spektrumunu etkileyebilir.

Birçok hayvan türünde, sakinleştirici etkileri ve agresif davranışların baskılanması ile ilişkili subkortikal inhibitör alanların uyarılabilirlik seviyesinde değişiklikler gözlenmiştir.

Klinik Etkililik

En az orta düzeyde (14 veya üzeri) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) Eksite Bileşeni (PEC) (zayıf dürtü kontrolü, gerilim, düşmanlık, işbirliği yapmama ve heyecan) olan akut ajitasyonlu hastalar iki Faz 3 çalışmasına dahil edilmiştir. Çalışma 004-301'e dahil olmak için şizofreni tanısı, Çalışma 004-302'ye ise bipolar bozukluk (mevcut atak manik ya da karma) tanısı almış olmak şartı aranmıştır. Belirgin ve uzun süreden beri psikiyatrik hastalığı bulunan, yıllar önce hastalık tanısı konulmuş (Mental Hastalıklar Tanı ve İstatistik El Kitabı, 4. Basım (DSM-IV)) ve geçmişte hastaneye yatış öyküsü olan hastalardır. Hastalar; plasebo, ADASUVE 4.5 mg ve ADASUVE 9.1 mg gruplarına randomize edilmiştir.

Çalışma 004-301'e randomize edilen hastaların ortalama yaşı 43.1, Çalışma 004-302'ye randomize edilenlerin ise 40.8 dir: genç erişkinlerin (18-25 yaş) oranı her iki çalışmada da düşük oranlardadır (%7.3). Şizofreni çalışmasında kadınların oranı düşüktür (%26.5) ve Çalışma 004-302'de hastaların yaklaşık yarısı erkektir (%49.7). Dozun verildiği sırada, şizofreni hastalarının %35'i eşzamanlı antipsikotik ilaçlar kullanırken, bipolar bozukluğu olan hastaların %13'ü bu ilaçları kullanmaktadır. Her iki Faz 3 çalışmasındaki hastaların büyük kısmı sigara kullanmaktadır. Şizofreni hastalarında halen sigara içenlerin oranı %82, bipolar bozukluğu olan hastalarda ise %74'dür.

İlk dozdan sonra ajitasyonu yeterince yatışmayan hastalara birinci dozdan en az 2 saat sonra ikinci bir doz verilmiştir. Eğer ihtiyaç duyuluyorsa 2. dozdan en az 4 saat sonra, üçüncü bir doz daha verilmiştir. Tıbbi olarak gerektiğinde, kurtarma ilacı (intramusküler lorazepam) verilmiştir. Birincil sonlanım noktası; her iki ADASUVE dozunun plaseboya oranla, ilk dozu takiben 2. saatteki PEC skorunun başlangıca göre mutlak değişimidir. Diğer sonlanım noktaları; PEC ve Klinik Global İzlenimdir (1.dozdan 2 saat sonra ve kurtarma ilacı alsın ya da almasın, her gruptaki 1, 2 veya 3 doz çalışma ilacı alan tüm hastalarda iyileşme (CGI-I) gösterenler).

Başlangıca göre toplam PEC skorunda \geq %40 azalma olan ya da CGI-I skoru 1 (çok çok iyi) ya da 2 (çok iyi) olan hastalar; yanıt verenler olarak kabul edilmiştir.

Hem şizofreni hastalarında hem de bipolar bozukluğu olan hastalarda, 1. dozdan 10 dakika sonraki ilk değerlendirmede ve 24 saatlik değerlendirme süresi boyunca takip eden

değerlendirmelerde, hem 4.5 mg'lık hem de 9.1 mg'lık dozlarda, ajitasyondaki azalmanın belirgin olduğu saptanmıştır.

Popülasyonun özellikleri (yaş, ırk ve cinsiyet) açısından bakıldığında, bu alt gruplarda, yanıtta ayırıcı bir fark tespit edilmemiştir.

Başlıca bulgular için, aşağıdaki tabloya bakınız.

Pivot etkililik çalışmalarındaki başlıca bulgular: ADASUVE 4.5 mg, 9.1 mg ve plasebo arasındaki karşılaştırmalar

	Çalışma Hastaları	004-301 Şizofreni			004-302 Bipolar bozukluk		
		PBO	4.5 mg	9.1 mg	PBO	4.5 mg	9.1 mg
	Tedavi N	115	116	112	105	104	105
PEC değişikliği	Başlangıç	17.4	17.8	17.6	17.7	17.4	17.3
	Doz sonrası 2. saatte değişim	-5.5	-8.1 ⁺	-8.6*	-4.9	-8.1*	-9.0*
	SS	4.9	5.2	4.4	4.8	4.9	4.7
PEC Yanıt verenler	Doz sonrası 30. dakika	% 27.8	% 46.6	% 57.1	% 23.8	% 59.6	% 61.9
	Doz sonrası 2. saat	% 38.3	% 62.9	% 69.6	% 27.6	% 62.5	% 73.3
CGI-I Yanıt verenler	% CGI-I Yanıt verenler	%35.7	% 57.4	% 67.0	% 27.6	% 66.3	% 74.3
Gereken Dozlar#	Bir	% 46.1	% 54.4	% 60.9	% 26.7	% 41.3	% 61.5
	İki	% 29.6	% 30.7	% 26.4	% 41.0	% 44.2	% 26.0
	Üç	% 8.7	% 8.8	% 7.3	% 11.4	% 5.8	% 3.8
	Kurtarma	% 15.6	% 6.1	% 5.4	% 21.0	% 8.6	% 8.6

*= p<0.0001 += p<0.01

PEC Yanıt verenler= Başlangıca göre PEC'de \geq % 40 değişim;

CGI-I Yanıt verenler= CGI-I skoru 1 (çok çok iyi) ya da 2 (çok iyi) olanlar

PBO= plasebo SS= Standart Sapma

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluğu olan toplam 129 hastayı kapsayan bir destekleyici Faz 2 tek doz çalışmasında, 2 saat sonraki PEC değişimindeki azalmanın, plasebo için -5.0,

ADASUVE 4.5 mg için -6.7 ve ADASUVE 9.1 mg için -8.6 ($p<0.001$) olduğu tespit edilmiştir. Kurtarma ilacı sırasıyla hastaların % 32.6, %11.1 ve %14.6'sına uygulanmıştır.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, doğumdan 12 yaşına kadar olan pediyatrik popülasyon alt grubundaki şizofreni tedavisinde ve doğumdan 10 yaşına kadar olan pediyatrik popülasyon alt grubundaki bipolar bozukluk tedavisinde ADASUVE çalışmalarının sonuçlarının sunulması zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım bilgileri için bakınız bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı 12 yaşından 18 yaşına kadar olan pediyatrik popülasyon alt grubundaki şizofreni tedavisinde ve 10 yaşından 18 yaşına kadar olan pediyatrik popülasyon alt grubundaki bipolar bozukluk tedavisinde ADASUVE çalışmalarının sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım bilgileri için bakınız bölüm 4.2).

5.2.Farmakokinetik özellikler:

Emilim:

ADASUVE'un verilmesi loksapinin, ortalama 2 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonuna (T_{max}) ulaşarak, hızlı emilimiyle sonuçlanır. Sağlıklı kişilerde uygulamadan sonraki ilk iki saatteki loksapin maruziyeti ($AUC_{0-2saat}$, terapötik etki başlangıcı ile ilgili erken maruziyetin bir ölçütüdür), 4.5 mg.lık doz için 25.6 ng*s/mL ve 9.1 mg.lık doz için 66.7 ng*s/mL dir.

Loksapinin farmakokinetik parametreleri, kronik, sabit antipsikotik ilaç tedavisi alan hastalarda, 4 saatte bir tekrarlanan toplam 3 doz ADASUVE uygulanmasını takiben belirlenmiştir (gerek 4.5 mg, gerekse 9.1 mg). Ortalama zirve plazma konsantrasyonları ADASUVE'un ilk ve 3. dozlarında benzer olması, 4 saatlik doz aralığı boyunca minimal birikimi gösterir.

Dağılım:

Loksapin plasmadan hızla uzaklaştırılır ve dokulara dağılır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, oral uygulamayı takiben ilk dağılımın akciğerler, beyin, dalak, kalp ve böbrekte olduğunu göstermiştir. Loksapin %96.6 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Loksapin ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olur ve bir çok metaboliti oluşur. Ana metabolik yollar 8-OH-loksapin ve 7-OH-loksapin oluşan hidroksilasyon, loksapin N-oksit oluşan N-oksidasyon ve amoksapin oluşan demetilasyondur. ADASUVE'un insanlarda gözlenen metabolitlerinin sıralaması (sistemik maruziyete göre), 8-OH-loksapin >> loksapin N oksit > 7-OH-loksapin > amoksapin şeklinde olup, 8-OH-loksapinin plazma seviyeleri ana bileşiğe benzerdir. 8-OH-loksapin D2 reseptöründe farmakolojik olarak aktif değilken, minör metabolit olan 7-OH-loksapin D2 reseptörlerine yüksek bağlanma afinitesine sahiptir.

Loksapin bir çok CYP450 isoenziminin substratıdır; *in vitro* çalışmalar 7-OH-loksapinin esas olarak CYP3A4 ve 2D6 tarafından, 8-OH-loksapinin esas olarak CYP1A2, amoksapinin başlıca CYP3A4, 2C19 ve 2C8, ve loksapin N-oksitin de FMO'lar tarafından oluşturulduğunu göstermiştir.

Loksapin ve metabolitlerinin (amoksapin, 7-OH-loksapin, 8-OH-loksapin ve loksapin-N-oksit) CYP450-aracılıklı ilaç metabolizmasını inhibe etme potansiyeli CYPs 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 ile *in vitro* olarak araştırılmıştır. Önemli bir inhibisyon gözlenmemiştir. *In vitro* çalışmalar, loksapin ve 8-OH-loksapinin, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP1A2, 2B6 veya 3A4 enzimlerini indüklediğini ortaya koymaktadır. Buna ek olarak, *in vitro* çalışmalar, loksapin ve 8-OH-loksapinin, UGT1A1, 1A3, 1A4, 2B7 ve 2B15 inhibitörleri olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Loksapinin atılımı ağırlıklı olarak ilk 24 saat içinde olur. Metabolitler, idrarla konjüğe, feçesle konjüğe olmamış formda atılır. Terminal eliminasyon yarı ömrü (T_{1/2}) 6 ila 8 saat arasında değişir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Klinik doz aralığında, ADASUVE'un uygulanmasını takiben ortalama plazma loksapin konsantrasyonları doğrusal seyrederek. AUC_{0-2saat}, AUC_{inf}, ve C_{max} doza bağımlı olarak artar.

Özel hasta popülasyonlarındaki farmakokinetikler:

Sigara içenler

Sigara içenler ve içmeyenlerin maruziyetlerinin karşılaştırıldığı bir popülasyon farmakokinetik analizi, CYP1A2'yi indükleyen sigara içmenin, ADASUVE maruziyeti üzerinde minimal etkisinin olduğunu göstermiştir. Sigara içme durumuna göre doz ayarlaması yapılması önerilmez.

Sigara içen kadınlarda ADASUVE ve onun aktif metaboliti 7-OH-loksapine maruziyet (AUC_{inf}), muhtemelen sigara içenlerdeki loksapin klirensindeki artışa bağlı olarak, sigara içmeyen kadınlardan daha düşüktür (%84'e karşı %109 7-OH-loksapin/Loksapin oranı).

Demografik veriler

ADASUVE uygulanmasını takiben yaş, cinsiyet, ırk, ağırlık veya vücut kitle indeksine (VKI) bağlı olarak loksapin maruziyeti veya dağılımında önemli bir fark yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel ilaç güvenliliği, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına dayanan klinik dışı güvenlik verileri; uzun süre loksapin kullanımına bağlı üreme dokularındaki değişiklikler hariç, insanlar için özel bir risk olmadığını göstermiştir. Benzer değişiklikler (örn. Jinekomasti) ancak uzun süren tedavi sonrası hiperprolaktinemiye sebep olmaktadır.

Oral loksapin tedavisinden sonra, dişi sıçanlar kalıcı diöstrus nedeniyle çiftleşmemişlerdir. Embriyo/fetal gelişimsel ve perinatal çalışmalar, gebeliğin ortasından itibaren, ADASUVE' un mg/m² bazında (insanlar için önerilen maksimum dozun altındaki oral dozlarla) tedavi edilen sıçanların yavrularında artmış perinatal ve neonatal ölümlerin yanı sıra gelişimsel gecikme belirtileri görülmüştür (düşük ağırlık, gecikmiş kemikleşme, hidronefroz, hidroüreter ve/veya papillaların azlığı veya yokluğuyla beraber genişlemiş renal pelvis) (bakınız bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde bulunmamaktadır.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Işık ve nemden korumak için, kullanılacak zamana kadar orijinal poşetinde saklayınız. 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ADASUVE mühürlü, çok katlı alüminyum folyo poşet içinde sunulmaktadır. ADASUVE 9.1 mg, 1 veya 5'li karton kutularda satılmaktadır.

Beyaz inhaler (muhafaza) tıbbi kullanıma uygun polikarbonattan yapılmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

55020-İlkadım/Samsun

Tel: (0362) 431 60 45

Tel: (0362) 431 60 46

Fax:(0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

20/02/2018 – 2018/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: -

Son yenileme tarihi : -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ :

-