

ADASUVE 9,1mg
Polvo para inhalación unidosis

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ADASUVE 9,1 mg POLVO PARA INHALACION UNIDOSIS 9,1 mg

Loxapina

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 irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, mioglobulinuria (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 una dosis única 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 tras varias dosis y la interacción con medicamentos que se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc.

Crisis/Convulsiones

16

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

No se han realizado estudios formales de las interacciones.

Potencial de que ADASUVE afecte a otros medicamentos

No cabe esperar que la loxapina produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos que se metabolizan a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). 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.

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

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 (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, hipertonía, 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.

19

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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicodélicos, 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-HT_{2A}. 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. Una 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 médicamente 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.

20

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	PBO	4.5 mg	9.1 mg	PBO	4,5mg	9,1 mg	
N	115	116	112	105	104	105	
PEC Cambio	Basal	17,4	17,8	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 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 > 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

21

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_{max}) 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.

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/m^2 (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

ADASUVE se presenta en una bolsa de aluminio multilaminada sellada. ADASUVE 9,1 mg se presenta en una caja de 1 unidad. 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.

Fabricado por

Alexza Pharmaceuticals, Incd
California, Estados Unidos

Acondicionado por

Ferrer Internacional, S.A. para
Ferrer Internacional, S.A.
Barcelona, España

FERRER CHILE S.A.