

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ozawade 4,5 mg филмирани таблетки

Ozawade 18 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ozawade 4,5 mg филмирана таблетка

Всяка таблетка съдържа питолисантов хидрохлорид, еквивалентен на 4,45 mg питолисант (pitolisant).

Ozawade 18 mg филмирана таблетка

Всяка таблетка съдържа питолисантов хидрохлорид, еквивалентен на 17,8 mg питолисант (pitolisant).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Ozawade 4,5 mg филмирана таблетка

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 3,7 mm, означена с „5“ от едната страна.

Ozawade 18 mg филмирана таблетка

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 7,5 mm, означена с „20“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ozawade е показан за подобряване на будността и намаляване на прекомерната сънливост през деня (ПСД) при възрастни пациенти с обструктивна сънна апнея (ОСА), чиято ПСД не се е повлияла в задоволителна степен от терапията от първа линия за ОСА, или които не са понесли тази терапия, например терапия с постоянно позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се назначава от медицински специалист с опит в лечението на ОСА и по отношение на сърдечносъдовия риск. Обструктивната сънна апнея трябва да се преоценява ежегодно.

Ozawade не е средство за лечение на подлежащата обструкция на дихателните пътища при пациенти с ОСА. Терапията от първа линия за ОСА трябва да се поддържа или периодично да се възобновява при пациенти, които показват непоносимост към нея.

Дозировка

Питолисант трябва да се използва в най-ниската ефективна доза в зависимост от индивидуалното повлияване и поносимостта на пациента и по схема с постепенно увеличаване на дозата, без да се превишават 18 mg/ден:

- Седмица 1: начална доза 4,5 mg (една таблетка от 4,5 mg) дневно.
- Седмица 2: дозата може да се увеличи до 9 mg (две таблетки по 4,5 mg) дневно.
- Седмица 3: дозата може да се увеличи до 18 mg (една таблетка от 18 mg) дневно или да се намали до 4,5 mg (една таблетка от 4,5 mg) дневно.

Дозата може да се намалява (до 4,5 mg дневно) или увеличава (до 18 mg дневно) по всяко време по лекарска преценка и съобразно повлияването на пациента.

Общата дневна доза трябва да се прилага еднократно сутрин по време на закуска.

Поддържане на ефикасност

Тъй като данните за дългосрочната ефикасност са ограничени (вж. точка 5.1), ефикасността на лечението в дългосрочен план трябва редовно да се оценява от лекаря.

Специални популации

Старческа възраст

Има ограничени данни за пациенти в старческа възраст. Затова дозирането следва да се коригира съобразно техния индивидуален отговор и поносимост.

Безсъние се съобщава с по-висока честота при пациенти в старческа възраст и дозирането трябва да се коригира съответно (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) увеличаването на дозата в периода на титриране трябва да се извършва през двуседмични вместо през едноседмични интервали поради очакваните по-дълъг полуживот и по-висока експозиция, като евентуално може да се обмисли корекция на дозата при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта (вж. точка 5.2).

Питолисант е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Няма значима употреба на Ozawade в педиатричната популация при обструктивна сънна апнея (ОСА).

CYP2D6 метаболитатори - фенотип (ако е известен)

В сравнение с екстензивните CYP2D6 метаболитатори се наблюдава по-висока системна експозиция (до 3 пъти) при бавните CYP2D6 метаболитатори и по-ниска експозиция (0,8 пъти) при свръхбързите CYP2D6 метаболитатори. Не се наблюдават разлики в системната експозиция между екстензивните и междинните CYP2D6 метаболитатори.

По-високата експозиция при бавните CYP2D6 метаболитатори трябва да се вземе предвид при схемата на постепенно увеличаване на дозата и може да се обмисли корекция на дозата при пациенти с известен генотип на бавни CYP2D6 метаболитатори в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта (вж. точка 5.2). Освен това в момента не може да се даде препоръка за дозата при свръхбързите CYP2D6 метаболитатори, които приемат индуктор на CYP3A, тъй като в момента не е известна фармакокинетиката при тази субпопулация.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични разстройства

Питолисант трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за психични разстройства като силна тревожност или тежка депресия с риск за суицидна идеация. Съобщава се за суицидна идеация при пациенти с анамнеза за психични разстройства, лекувани с питолисант.

Чернодробно увреждане

Питолисант трябва да се прилага внимателно при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh), а схемата на прилагане трябва да се адаптира съгласно точка 4.2.

Стомашно-чревни нарушения

При употребата на питолисант се съобщават реакции, свързани със стомашни нарушения, затова той трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения, свързани със стомашни киселини (вж. точка 4.8), или когато се прилага едновременно с дразнещи стомаха вещества като кортикостероиди или НСПВС (вж. точка 4.5).

Хранителни разстройства

Питолисант трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежка форма на затлъстяване или тежка анорексия (вж. точка 4.8). В случай на значителна промяна на телното лечение трябва повторно да се оцени от лекаря.

Сърдечни нарушения

В две проучвания по отношение на QT интервала супратерапевтични дози питолисант (6 – 12 пъти по-големи от терапевтичните, т.е. от 108 mg до 216 mg) причиняват леко до умерено удължаване на QTc интервала (10 – 13 ms). Трябва внимателно да се наблюдават (вж. точка 4.5) пациентите със сърдечно заболяване, хипертония, с риск от големи нежелани сърдечносъдови събития, които едновременно приемат други удължаващи QT интервала лекарствени продукти или такива, за които е известно, че увеличават риска от нарушена реполяризация, или които едновременно приемат други лекарствени продукти, значително увеличавачи C_{max} и AUC на питолисант (вж. точка 4.5), както и пациентите с тежко бъбречно или умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Епилепсия

При модели на животни се съобщава за конвулсии при високи дози (вж. точка 5.3). В клинични изпитвания е съобщено влошаване на епилепсията при един пациент с епилепсия. Трябва да се подхожда предпазливо при пациенти с тежка епилепсия.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективен контрацептивен метод по време на лечението и поне 21 дни след прекратяването му (въз основа на полуживота на питолисант и метаболитите му). Питолисант може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви. По тази причина, ако пациентката използва хормонални контрацептиви, трябва да се прилага алтернативен ефективен контрацептивен метод (вж. точки 4.5 и 4.6).

Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Трябва да се избягва комбинирането на питолисант със субстрати на CYP3A4 с тесни терапевтични граници (вж. точка 4.5).

Лекарствена злоупотреба, ребаунд-ефект

В проведено специално проучване питолисант не показва или показва много слаб сигнал, предполагащ злоупотреба, при настоящата терапевтична доза 36 mg и при дози до 216 mg; следователно потенциалът за злоупотреба или за рекреационна употреба на питолисант е много нисък.

По време на клиничните изпитвания не се съобщава ребаунд-ефект. Въпреки това прекратяването на лечението трябва да се извършва при наблюдение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Антидепресанти

Три- или тетрацикличните антидепресанти с антихистаминови свойства на H1-рецепторни антагонисти (напр. имипрамин, кломипрамин, миртазапин) могат да намалят ефикасността на питолисант, тъй като е възможно да намалят ефекта на ендогенния хистамин, освобождаван в мозъка по време на лечението, и трябва да се използват алтернативни средства.

Антихистамини

Антихистамините (H1-рецепторни антагонисти), преминаващи през кръвно-мозъчната бариера (напр. фенирамин малеат, хлорфенирамин, дифенхидрамин, прометазин, мепирамин, доксиламин), могат да намалят ефикасността на питолисант и трябва да се използват алтернативни средства.

Вещества, които удължават QT интервала, или за които е известно, че увеличават риска от нарушена реполяризация (напр. халоперидол, рисперидон, еритромицин, кларитромицин, рокситромицин, лоратадин, силденафил)

Комбинирането с питолисант трябва да се извършва при внимателно наблюдение (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

При лица, които са междинни, екстензивни (нормални) или свръхбързи CYP2D6 метаболитори, CYP2D6 е главният ензим, участващ в биотрансформацията на питолисант, а CYP3A участва в по-малка степен. При лица, които са бавни CYP2D6 метаболитори, или които са междинни, екстензивни или свръхбързи CYP2D6 метаболитори и приемат индуктори на CYP3A, CYP3A участва в значителна степен в биотрансформацията на питолисант, а CYP2D6 участва в по-малка степен.

Лекарствени продукти, влияещи върху метаболизма на питолисант

- Инхибитори на CYP2D6

Инхибиторите на CYP2D6 най-вероятно ще повлияят върху фармакокинетиката на питолисант при лица, които са междинни, екстензивни или свръхбързи CYP2D6 метаболитори и не приемат индуктори на CYP3A, но не и при лица, които са бавни CYP2D6 метаболитори, или са междинни, екстензивни или свръхбързи CYP2D6 метаболитори и приемат индуктори на CYP3A. Евантуално може да се обмисли корекция на дозата по време на комбинирането в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта.

Едновременното приложение на питолисант и пароксетин значително увеличава средните стойности на C_{max} и AUC_{0-72h} на питолисант - съответно около 1,5 и 2 пъти. Предвид двукратното увеличение на експозицията на питолисант едновременното му приложение с инхибитори на CYP2D6 (напр. пароксетин, флуоксетин, венлафаксин, дулоксетин, бупропион, хинидин, тербинафин, синакалцет) трябва да се извършва с повишено внимание.

- Индуктори на ензими

Индукторите на CYP3A най-вероятно ще повлияят върху фармакокинетиката на питолисант при бавните и при свръхбързите CYP2D6 метаболитори, но техният ефект при тези популации засега е неизвестен. Трябва да се извършва клинично проследяване при комбиниране на двете активни вещества и евентуално коригиране на дозата по време на използването на комбинацията и една седмица след лечението с индуктора.

Едновременното приложение на питолисант и рифампицин в многократни дози значително намалява средните стойности на C_{max} и AUC на питолисант - съответно около 0,6 и 0,5 пъти. Поради това е необходимо повишено внимание при едновременно приложение на питолисант и мощни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин). Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на питолисант и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) поради силния му CYP3A4 индуциращ ефект.

- Инхибитори на CYP3A4

Инхибиторите на CYP3A най-вероятно ще повлияят върху фармакокинетиката на питолисант при бавните CYP2D6 метаболитори, но ефектът им при тази популация засега е неизвестен. Комбинирането на питолисант със сок от грейпфрут и итраконазол е оценено при здрави доброволци. При никоя от тези комбинации няма доказателства за клинично значими фармакокинетични взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“. Въпреки това въз основа на пътя на биотрансформация трябва да се внимава при лица, които са бавни CYP2D6 метаболитори, поради значителното намаляване на клирънса и увеличаване на експозицията.

- Друго

В клинично проучване при многократно прилагане комбинирането на питолисант и пробенецид намалява AUC на питолисант около 0,7 пъти. Механизмът е неизвестен. Евантуално може да се обмисли корекция на дозата по време на използването на комбинацията в зависимост от индивидуалното повлияване и поносимостта.

Лекарствени продукти, върху чийто метаболизъм питолисант може да влияе

- Субстрати на CYP3A4 и CYP2B6

Клинично индукционно проучване показва, че питолисант представлява слаб индуктор на CYP3A (0,2 пъти намаляване на експозицията на мидазолам). Следователно трябва да се избягва комбинирането на питолисант със субстрати на CYP3A4 с тесни терапевтични граници (напр. имunosупресори, доцетаксел, киназни инхибитори, цизаприд, пимозид, халопантрин)

(вж. точка 4.4). Трябва да се внимава при други субстрати на CYP3A4, CYP2C (напр. репаглинид, фенитоин, варфарин), P-gp (напр. дабигатран, дигоксин) и UGT (напр. морфин, парацетамол, иринотекан) и да се наблюдава клинично ефикасността им.

Питолисант може да намали експозицията на перорални контрацептиви, затова трябва да се прилага допълнителен надежден контрацептивен метод (вж. точка 4.6).

- Субстрати на OСТ1

Питолисант може да бъде клинично значим инхибитор на OСТ1 въз основа на *in vitro* данни и може да възникне клинично значимо взаимодействие със субстрати на OСТ1 (напр. метформин).

Въпреки че клиничното значение на този ефект не е установено, трябва да се подхожда внимателно при прилагане на питолисант със субстрат на OСТ1 (напр. метформин (бигваниди)) (вж. точка 5.2).

- Друго

Комбинацията на питолисант и модафинил или натриев оксидат е оценена при здрави доброволци при терапевтични дози. Не са установени данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ нито при модафинил, нито при натриев оксидат, и не е необходимо коригиране на дозата при едновременно приложение на питолисант с тези настоящи терапии на симптомите на OCA.

Питолисант намалява експозицията на оланзапин 0,3 пъти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективен контрацептивен метод по време на лечението и поне 21 дни след прекратяването му (въз основа полуживота на питолисант и метаболитите му). Питолисант/метаболитите му могат да намалят ефективността на хормоналните контрацептиви. По тази причина, ако жената използва хормонални контрацептиви, трябва да се прилага алтернативен ефективен контрацептивен метод (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на питолисант при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително тератогенност. Установено е, че при плъхове питолисант/метаболити преминават през плацентата (вж. точка 5.3).

Питолисант не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалните ползи не надвишават потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Проучванията при животни показват екскреция на питолисант/метаболити в млякото. Затова кърменето е противопоказно по време на лечение с питолисант (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проучванията при животни показват ефекти върху параметрите на спермата без значително въздействие върху репродуктивните способности при третираните мъжки екземпляри и намаляване на процента живи фетуси при третираните женски (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Питолисант повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите с абнормни нива на сънливост, приемащи питолисант, трябва да бъдат предупредени, че е възможно да не възстановят нормалното си ниво на будност. При пациентите с прекомерна сънливост през деня, включително при тези приемащи питолисант, трябва често да се извършва нова оценка на нивото на сънливост и, ако е необходимо, да им се препоръчва да избягват шофиране или друга потенциално опасна дейност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност

Най-честите нежелани реакции са главоболие (12,4 %), безсъние (всички видове; 8,9 %), гадене (3,3 %), тревожност (2,2 %), болка в корема (2,8 %), световъртеж (1,7 %) и диария (1 %).

Таблица със списък на нежеланите реакции

При употреба на питолисант по време на клинични проучвания са съобщавани следните нежелани реакции, описани по-долу като предпочитан термин по MedDRA по системно-органен клас и честота. Честотата е определена по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по сериозност:

	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации			Херпес зостер Вирусна инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система			Повишена аланин аминотрансфераза Повишен холестерол в кръвта Повишено кръвно налягане Повишени триглицериди в кръвта Повишени чернодробни ензими Повишена трансаминаза
Нарушения на метаболизма и храненето			Алкохолна непоносимост Повишен апетит Хипогликемия Намалено телло Увеличено телло

Психични нарушения		Безсъние (всички видове) Тревожни разстройства Нарушения на съня	Обърканост при събуждане Нарушения и разстройства, свързани с депресивно настроение Страх Раздразнителност Нарушения, свързани с нервност Нарушения на либидото Реакции на паника Синдром на отнемане
Нарушения на нервната система	Главоболие		Нарушение на съня, свързано с циркадният ритъм Замайване Дисгуезия Психомоторна възбуда Мигрена Сънна парализа Хипотония
Нарушения на очите			Сухо око Фотопсия
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж	Тинитус
Сърдечни нарушения			Атриовентрикуларен блок първа степен Сърцебиене Тахикардия Камерни екстрасистоли Удължен QT интервал на електрокардиограмата Повишена сърдечна честота
Съдови нарушения		Хипертония	Горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Прозвяване Кашлица Нощна диспнея
Стомашно-чревни нарушения		Гадене/повръщане Болка и дискомфорт в корема Диария	Запек Суха уста Ентероколит Промяна в цвета на изпражненията Стомашно-чревни нарушения Лош дъх Флатуленция Ректално кървене Хиперсаливация

Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Хиперхидроза Сърбеж Еритем Студена пот Нощно изпотяване Слънчев дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Дискомфорт в крайниците Мускулни спазми Миалгия Артралгия Тендинит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Полакиурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка и дискомфорт	Астения Пирексия Жажда

Описание на избрани нежелани реакции

Главоболие и безсъние

По време на клинични проучвания при показанието ОСА епизоди на главоболие и безсъние (12,4 % и 8,9 %) се съобщават по-често при жени (главоболие и безсъние) и пациенти в старческа възраст (безсъние). Повечето от тези нежелани реакции са леки до умерени (вж. точка 4.2). Дозирането трябва да се коригира съответно.

Стомашни нарушения

По време на клинични проучвания се съобщават стомашни нарушения, предполагаемо причинени от повишена киселинност, при 3,5 % от пациентите, приемащи питолисант. При жените се съобщава по-висока честота на гадене. Тези ефекти са предимно леки до умерени. Ако не отшумяват, трябва да се обмисли корективна терапия с инхибитор на протонната помпа.

Пациенти с нисък/нормален индекс на телесна маса (ИТМ) (<25)

Главоболие, безсъние, гадене и тревожност се съобщават с по-висока честота при пациенти с нисък/нормален ИТМ. Дозирането трябва да се коригира съответно.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. То позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране на питолисант могат да включват главоболие, безсъние, раздразнителност, гадене и болка в корема.

Овладяване

В случай на предозиране се препоръчва хоспитализация и наблюдение на жизнените функции. Няма ясно установен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на нервната система, АТС код: N07XX11.

Механизъм на действие

Питолисант е перорално действащ антагонист/обратен агонист на H3-рецепторите на хистамина, който чрез блокиране на авторецепторите на хистамина подобрява дейността на мозъчните хистаминергични неврони – основна възбудна система с обширни проекции в целия мозък. Питолисант също така модулира различни невротрансмитерни системи, увеличавайки освобождаването на ацетилхолин, норадреналин и допамин в мозъка.

Клинична ефикасност

Ефикасността на питолисант за лечение на прекомерна сънливост през деня при пациенти с обструктивна сънна апнея (ОСА) е проучена в две основни клинични изпитвания: HAROSA I и HAROSA II.

В изпитването HAROSA I е проучена ефикасността и безопасността на питолисант за лечение на прекомерна сънливост през деня при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея (ОСА), които са лекувани с постоянно позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP), но все се оплакват от прекомерна сънливост през деня. HAROSA I е проспективно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване на питолисант спрямо плацебо с 12-седмична двойносляпа фаза. Анализирани са 244 пациенти (183 на питолисант, 61 на плацебо), 83 % са мъже, средна възраст 53 години, 12 % на възраст над 65 години. Пациентите са страдали от прекомерна сънливост през деня (скор по скалата за сънливост на Epworth [Epworth Sleepiness Scale, ESS] по-голям или равен на 12), били са подложени на терапия с назално постоянно позитивно налягане в дихателните пътища (nCPAP) в продължение на най-малко 3 месеца, като оплакванията от прекомерна сънливост през деня са продължили въпреки положените усилия за постигане на ефикасно nCPAP.

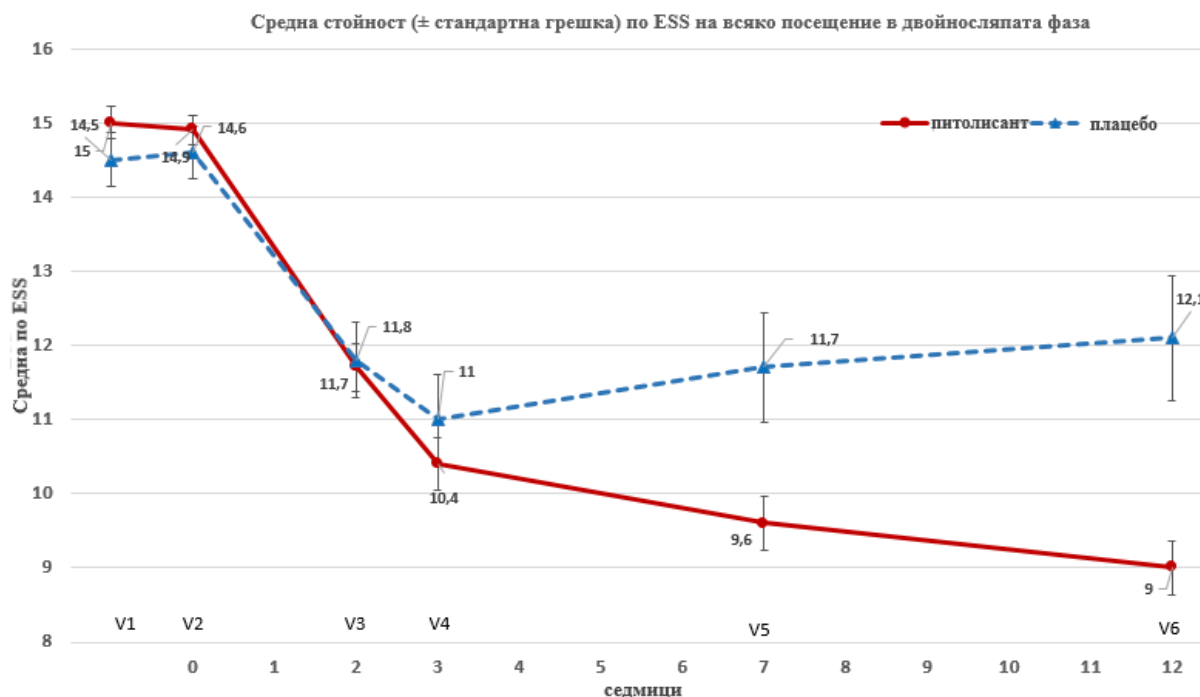
Основната променлива за ефикасност е промяната в скората по скалата на Epworth (ESS) между изходното ниво и края на лечението. По време на двойносляпата фаза максималната предписана доза е 18 mg за 79,8 % от пациентите в групата с активно лечение и за 88,5 % от пациентите в групата с плацебо. Максималната доза е достигната след триседмично титриране, започващо с 4,5 mg.

След 12 седмици двойносляпо лечение се съобщава значително подобрене в ESS при питолисант в сравнение с плацебо (таблица 1).

Таблица 1: Общ преглед на резултатите за ефикасност след 12 седмици в HAROSA I

Параметри	Група пациенти (n)	Изходен скор (на V2)	Финален скор (на V6)	Промяна	Разлика спрямо плацебо 95 % CI	P-стойност
ESS (SD)	Плацебо (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6[-3,9;-1,4]	P <0,001
	Питолисант (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

Фигура 1 Промени в скората по скалата за сънливост на Epworth (ESS) в проучване P09-08
Двойносляпа фаза – ИТТ (intention to treat) популация (N = 244)



В изпитването HAROSA II са проучени ефикасността и безопасността на питолисант за лечение на прекомерна сънливост през деня при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея (ОСА), които отказват лечението с постоянно позитивно налягане в дихателните пътища (CPAP). HAROSA II е проспективно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване на питолисант спрямо плацебо с 12-седмична двойносляпа фаза, последвана от 40-седмична фаза на открито продължение. Анализирани са 268 пациенти (201 на питолисант, 67 на плацебо), 75 % са мъже, средна възраст 52 години, 12 % на възраст над 65 години. Пациентите са имали скор по скалата за сънливост на Epworth [ESS], по-голям или равен на 12, отказвали са лечение с назално постоянно позитивно налягане в дихателните пътища (nCPAP) и оплакванията от прекомерна сънливост през деня са продължили.

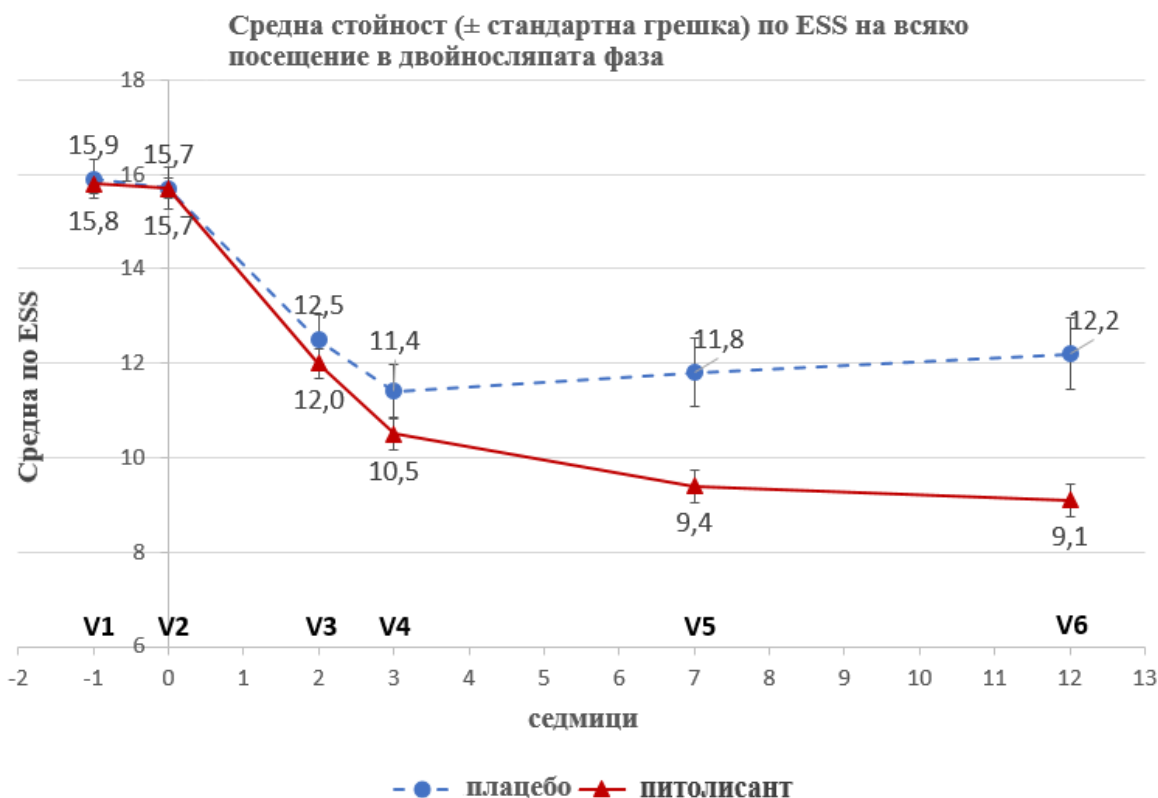
Основната променлива за ефикасност е промяната в скората по скалата на Epworth (ESS) между изходното ниво и края на лечението. По време на двойносляпата фаза максималната предписана доза е 18 mg за 82,5 % от пациентите в групата с активно лечение и за 86,6 % от пациентите в групата с плацебо.

След 12 седмици двойносляпо лечение се съобщава значително подобрене в ESS при питолисант в сравнение с плацебо (модел ANCOVA с корекция за ESS и ИТМ на второто посещение (V2, visit 2) и изследователския център като случаен ефект).

Таблица 2: Общ преглед на резултатите за ефикасност след 12 седмици в HAROSA II

Параметри	Група пациенти (n)	Изходен скор (на V2)	Финален скор (на V6)	Промяна	Разлика спрямо плацебо 95 % CI	P-стойност
ESS (SD)	Плацебо (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0;-1,5]	P <0,001
	Питолисант (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

Фигура 2 Промени в скората по скалата за сънливост на Epworth (ESS) в проучване P09-09
Двойносляпа фаза – ГТТ популация (всички рандомизирани) (N = 268)



Двете проучвания HAROSA бяха сравнени и комбинирани в разширен анализ, който показва значителни подобрения при прием на питолисант в сравнение с плацебо по основните параметри (ESS, теста OSleR, скалата за оценка на умората на Pichot и CGI).

Таблица 3: Основни резултати за ефикасност при обединен анализ HAROSA I – HAROSA II

	Средна стойност	95 % CI	p
Тест OSleR ⁽¹⁾	1,18	1,02, 1,35.	P=0,022
Скала за оценка на умората на Pichot ⁽²⁾	1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84, -0,47	P <0,001

- 1) средно съотношение питолисант/плацебо
- 2) терапевтичен ефект
- 3) разлика питолисант-плацебо

Данни от откритото продължение

Пациентите, участвали в двойносляпия 12-седмичен период в проучванията HAROSA I и HAROSA II, са могли да участват в 40-седмичната открита фаза. Основната цел на откритата фаза е дългосрочната безопасност и ефективност на питолисант до 18 mg/ден. Запазването на действието на питолисант при прекомерна сънливост през деня у пациенти с OCA не е установено в заслепените, плацебо-контролирани изпитвания. В HAROSA I 1,5 % от пациентите са преустановили участието си в проучването по време на откритата фаза поради липса на ефикасност, а 4,0 % – поради нежелани събития. В HAROSA I 1,3 % от пациентите са преустановили участието си в проучването по време на откритата фаза поради липса на ефикасност, а 2,5 % – поради нежелани събития.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ozawade във всички подгрупи на педиатричната популация при обструктивна сънна апнея (ОСА) (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията на питолисант при здрави доброволци е оценена в проучвания, включващи повече от 200 участници, които приемат дози питолисант до 216 mg чрез еднократно приложение и за период до 28 дни.

Абсорбция

Питолисант се абсорбира добре и бързо, като пикова плазмена концентрация се достига приблизително три часа след приложението. C_{max} и AUC на терапевтичната доза (18 mg) в стационарно състояние (средни геометрични стойности, % коефициент на вариация) са съответно 35,5 ng/ml (59,2 %) и 378 ng × h/ml (86,3 %).

При многократно приложение се достига стационарно състояние след прием в течение на 5-6 дни, което увеличава нивото в серума около 2 пъти. Интериндивидуалната вариабилност е доста голяма (% геометричен коефициент на вариация 59,2 и 86,3 съответно за C_{max} и AUC_{0-24h}), като някои доброволци имат извънредно висок профил (без проблеми с поносимостта). Фармакокинетиката на питолисант не се влияе от едновременен прием на храна.

Разпределение

Питолисант се свързва във висока степен със серумните протеини (>91,4 – 95,2 %) и показва приблизително еднакво разпределение между червените кръвни клетки и плазмата. Питолисант се разпределя в голяма степен, с привиден обем на разпределение 5 – 10 l/kg.

Биотрансформация

Метаболизмът на питолисант при хора е добре охарактеризиран и представлява основният път на елиминиране. Основните неконюгирани метаболити се получават чрез разцепване на питолисант, което води до неактивни основни метаболити, представляващи – карбоксилни киселини, три от които са основни, и в по-малка степен пет хидроксилирани/N-оксидни производни на няколко позиции, които се откриват в урината и серума. Чрез комбиниране на данните относно участието на ензими, определен *in vitro*, с експозицията на основните метаболити, установена в проучването за баланс на масите, общият принос на ензимите CYP в метаболизма на питолисант се изчислява на 60 % за CYP2D6 и ~ 30 % за CYP3A4/3A5, когато CYP2D6 фенотипът е екстензивен метаболитор. Установяват се няколко конюгирани метаболита, основните от които (неактивни) са два глицинови конюгата на карбоксилни киселини - метаболити на питолисант, и глюкуронид на кетонов метаболит на монохидроксиден десатуриран питолисант.

Инхибиране/индукция

В чернодробни микросоми питолисант и основните му метаболити не инхибират значително действието на цитохром изоензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 или CYP3A4, както и на изоформите на уридиндифосфатглюкуронил трансферазите UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7, до концентрация 13,3 μM – ниво, което е значително по-високо от получаваното при терапевтични дози. Питолисант е инхибитор на CYP2D6 с умерено действие (IC₅₀ = 2,6 μM).

Въз основа на *in vitro* данни питолисант и основните му метаболити могат да индуцират CYP3A4 и CYP2B6 в терапевтични концентрации, а чрез екстраполиране – CYP2C, UGT и P-гр. Проведено е клинично проучване за оценка на ефекта на питолисант върху CYP3A4 и CYP2B6 с мидазолам и бупропион като модели на субстрати съответно на CYP3A4 и CYP2B6. Питолисант не засяга фармакокинетиката на бупропион и следователно не е индуктор на CYP2B6 или CYP1A2, и трябва да се счита за граничен/слаб индуктор при клинично значими концентрации.

Проучвания *in vitro* показват, че питолисант не е нито субстрат, нито инхибитор на човешкия Р-гликопротеин и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Питолисант не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3. В изследваната концентрация питолисант не е значим инхибитор на OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 или MATE2K. Питолисант инхибира OCT1 (транспортър на органични катиони 1) с над 50 % при 1,33 μM , а екстраполираната IC_{50} на питолисант е 0,795 μM (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Полуживотът на питолисант в плазмата е 10 – 12 часа. Елиминирането се извършва основно с урината (приблизително 90 %) под формата на фармакологично неактивен-неконюгиран метаболит и метаболити – глицинови и глюкуронидни конюгати. Малка част (2,3 %) е открита в изпражненията.

Линейност/нелинейност

Оценка на данните от различни проучвания след еднократно прилагане на доза показва, че експозициите на питолисант нарастват пропорционално при дози между 18 и 216 mg питолисант, но малко повече от пропорционално на дозата в клиничния дозов диапазон от 4,5 до 18 mg.

Специални популации

Слабо вероятно е да има клинично значими разлики във фармакокинетиката на питолисант, обусловени от пола.

Питолисант не е проучван при хора със затлъстяване с $\text{ИТМ} > 40 \text{ kg/m}^2$.

Старческа възраст

При здрави доброволци на възраст от 68 до 80 години фармакокинетиката на питолисант не се различава от тази при по-младите пациенти (от 18 до 45 години). При възраст над 80 години кинетиката търпи леки различия без клинично значение. Има ограничени данни за пациенти в старческа възраст. Затова дозирането трябва да се коригира съобразно състоянието на черния им дроб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция (стадии 2 до 4 съгласно международната класификация на хроничните бъбречни заболявания, т.е. креатининов клирънс между 15 и 89 ml/min) се наблюдава тенденция за увеличаване на C_{max} и AUC 2,5 пъти (вж. точка 4.2). Механизмът е неизвестен.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) AUC се увеличава 1,4 пъти, докато C_{max} остава непроменена в сравнение с нормални здрави доброволци.

При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) AUC се увеличава 2,4 пъти, а C_{max} остава непроменена (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на питолисант след многократно приложение при пациенти с чернодробно увреждане все още не е оценявана.

Раса

Всички проучвания са проведени основно при хора от европеидната раса (европеиди = 270; чернокожи = 38; азиатци = 20; други = 3). Въз основа на данните, предоставени от заявителя, експозицията изглежда сходна за различните раси.

CYP2D6 фенотип и полиморфизъм на CYP3A

Експозицията на питолисант е по-висока при бавните CYP2D6 метаболитатори след единична доза и в стационарно състояние; C_{max} и AUC_(0-tau) са приблизително 2,7 пъти и 3,2 пъти по-високи в ден 1 и 2,1 пъти и 2,4 пъти в ден 7. Полуживотът на питолисант в серума е по-дълъг при бавните CYP2D6 метаболитатори в сравнение с екстензивните метаболитатори.

При лица, които са междинни, екстензивни (нормални) или свръхбързи CYP2D6 метаболитори на, CYP2D6 е главният ензим, участващ в биотрансформацията на питолисант, а CYP3A участва в по-малка степен. Генетичните полиморфизми на CYP3A4 и CYP3A5 е малко вероятно да имат значително влияние върху фармакокинетиката на питолисант. При тези лица инхибиторите на CYP2D6 ще повлияят върху фармакокинетиката на питолисант, а инхибиторите на CYP3A няма. При лица, които са свръхбързи CYP2D6 метаболитори, индукторите на CYP3A може да доведат до още по-бързо елиминиране на питолисант и по-ниска експозиция в сравнение с останалите подгрупи. Това може да доведе до експозиции под терапевтичните концентрации.

При лица, които са бавни CYP2D6 метаболитори, или са междинни, екстензивни или свръхбързи CYP2D6 метаболитори и приемат индуктори на CYP3A, CYP3A участва в значителна степен в биотрансформацията на питолисант, а CYP2D6 участва в по-малка степен. Само при тези условия генетичните полиморфизми в CYP3A4 и 3A5 може да окажат значително влияние върху фармакокинетиката на питолисант.

При лица, които са бавни CYP2D6 метаболитори, инхибиторите и индукторите на CYP3A ще повлияят върху фармакокинетиката на питолисант, а инхибиторите на CYP2D6 – в много по-малка степен. При лица, които са междинни, екстензивни или свръхбързи CYP2D6 метаболитори и приемат индуктор на CYP3A, инхибитор на CYP3A ще доведе до ограничаване на приносана CYP3A към общия метаболизъм. Експозицията обаче най-вероятно е подобна на тази при лица, които не приемат индуктор на CYP3A. Следователно при тази субпопулация е малко вероятно инхибирането на CYP3A да повлияе на фармакокинетиката на питолисант.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове възникват преходни обратими конвулсивни епизоди при T_{max} , което може да се дължи на метаболит, който се образува в голямо количество при този вид животни, но не и при хора. При маймуни при най-високите дози се съобщават преходни клинични признаци, свързани с ЦНС, включително повръщане, треперене и конвулсии. При най-високите дози при плъховете се проявяват някои ограничени хистопатологични промени в някои органи (черен дроб, дванадесетопръстник, тимус, надбъбречна жлеза и бял дроб).

Питолисант блокира hERG канала с IC_{50} над терапевтичните концентрации и причинява леко удължаване на QTc интервала при кучета.

В предклинични проучвания са провеждани изследвания за лекарствена зависимост и злоупотреба при мишки, плъхове и маймуни. Не може обаче да се достигне до определени заключения от проучванията за поносимост, зависимост и самостоятелно приложение.

Питолисант не е нито генотоксичен, нито канцерогенен.

При токсични за майката дози се наблюдава тератогенен ефект на питолисант (граница на безопасност за тератогенност 7,3 и 2,6 съответно при плъхове и зайци). При високи дози питолисант индуцира морфологични аномалии и намалена подвижност на спермата без значителни ефекти върху индексите на фертилитета при мъжки плъхове и намалява процента на живите концептуси и увеличава постимплантационната загуба при женски плъхове (граница на безопасност 2,3). Причинява забавяне на постнаталното развитие (граница на безопасност 2,3).

Установено е, че при животни питолисант/метаболити преминават през плацентата и се отделят в млякото.

Ювенилни проучвания за токсичност

Ювенилни проучвания за токсичност при плъхове показват, че приложението на питолисант във високи дози индуцира свързана с дозата смъртност и конвулсивни епизоди, което може да

се дължи на метаболит, който се образува в голямо количество при плъховете, но не и при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E 460)
Кросповидон тип А (E 1202)
Талк (E 553b)
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)

Покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E 553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от отваряне, защитена от деца полипропиленова капачка на винт със сушител (силикагел).

Ozawade 4,5 mg

Предлага се в опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 таблетки или 1 бутилка с 90 таблетки.

Ozawade 18 mg

Предлага се в опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 таблетки или 1 бутилка с 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bioprojet Pharma

9, rue Rameau
75002 Paris
France
тел.: +33 (0)1 47 03 66 33
факс: +33 (0)1 47 03 66 30
имейл: contact@bioprojet.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1546/001
EU/1/21/1546/002
EU/1/21/1546/003
EU/1/21/1546/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Ozawade 18 mg

Inpharmasci
ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Франция

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ozawade 4,5 mg филмирани таблетки
питолисант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа питолисантов хидрохлорид, еквивалентен на 4,45 mg
питолисант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Франция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1546/001
EU/1/21/1546/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ozawade 4,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ozawade 4,5 mg филмирани таблетки
питолисант
перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 таблетки
90 таблетки

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ozawade 18 mg филмирани таблетки
питолисант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа питолисантов хидрохлорид, еквивалентен на 17,8 mg
питолисант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1546/002
EU/1/21/1546/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ozawade 18 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ozawade 18 mg филмирани таблетки
питолисант
перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 таблетки
90 таблетки

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ozawade 4,5 mg филмирани таблетки Ozawade 18 mg филмирани таблетки питолисант (pitolisant)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ozawade и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ozawade
3. Как да приемате Ozawade
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ozawade
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ozawade и за какво се използва

Ozawade е лекарство, което съдържа активното вещество питолисант.

Ozawade се използва при възрастни с обструктивна сънна апнея за лечение на прекомерна сънливост през деня. Използва се, когато се появява сънливост въпреки лечението с непрекъснато положително налягане в дихателните пътища, или при пациенти, които не са понесли лечение с непрекъснато положително налягане в дихателните пътища.

Обструктивната сънна апнея (ОСА) е заболяване, което причинява спиране на дишането за поне 10 секунди по време на сън. Това може да доведе до прекомерна сънливост през деня и склонност към внезапно заспиване в неподходящи ситуации (пристъпи на сън).

Активното вещество питолисант действа на рецептори (мишени) върху клетки в мозъка, участващи в стимулирането на бдителността. Това действие спомага за намаляване на сънливостта и умората през деня.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ozawade

Не приемайте Ozawade, ако

- сте алергични към питолисант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- имате тежки чернодробни проблеми; тъй като нормално питолисант се разгражда в черния дроб, при пациенти със силно понижена чернодробна функция може да се натрупа голямо количество;
- кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Ozawade, ако някое от следните неща се отнася за Вас:

- Имали сте тревожност или депресия с мисли за самоубийство.
- Имате чернодробни проблеми - тъй като в такъв случай може да е необходима корекция на дозата Ви.
- Имате стомашна язва или приемате лекарства, които могат да дразнят стомаха, например противовъзпалителни средства - тъй като при употреба на Ozawade може да възникнат стомашни реакции.
- Теглото Ви е много над или под нормалното – тъй като теглото Ви може да се увеличи или намали, докато приемате Ozawade.
- Имате проблеми със сърцето. Вашият лекар ще трябва да проверява това редовно, докато приемате Ozawade.
- Имате тежка епилепсия.

Ако някое от тези неща се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ozawade.

Ozawade не замества основното Ви лечение за ОСА, например СРАР. Трябва да продължите с това лечение заедно с Ozawade.

Деца и юноши

Ozawade не трябва да се приема от деца или юноши.

Други лекарства и Ozawade

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Ozawade може да промени действието на други лекарства, както и други лекарства може да променят действието на Ozawade. Може да е необходимо Вашият лекар да коригира дозите Ви.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- антидепресанти като кломипрамин, дулоксетин, флуоксетин, имипрамин, миртазапин, пароксетин и венлафаксин
- бупропион, използван като антидепресант или като помощно средство за отказване на пушенето
- лекарства за алергии, наречени антихистамини, като напр. фенирамин малеат, хлорфенирамин, дифенхидрамин, прометазин, мепирамин, доксиламин
- рифампицин – антибиотик, използван за лечение на туберкулоза и някои други инфекции
- лекарства за епилепсия (за предотвратяване на припадъци) като карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин
- лекарства за сърце като дигоксин и хинидин
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково средство срещу депресия
- синакалцет, използван за лечение на заболявания на околощитовидните жлези
- тербинафин, използван за лечение на гъбични инфекции
- лекарства за диабет като метформин и репаглинид
- лекарства за рак като доцетаксел и иринотекан
- цизаприд, използван при стомашни киселини
- пимозид, използван за лечение на някои психични разстройства
- халофантрин, използван за лечение на малария
- ефавиренц – антивирусно лекарство за лечение на ХИВ
- морфин, използван за облекчаване на много силна болка
- парацетамол, използван за лечение на болка

- антикоагулантни лекарства (лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци) като дабигатран и варфарин
- пробенецид, използван за лечение на подагра
- лекарства против болка, възпаление и температура като напр. ацетилсалицилова киселина (аспирин), диклофенак, ибупрофен, мелоксикам и напроксен
- хормонални противозачатъчни (лекарства за предотвратяване на бременност) - вижте и „Бременност“ по-долу.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не трябва да приемате Ozawade по време на бременност, освен ако заедно с Вашия лекар решите, че трябва да го приемате. Няма достатъчно информация относно риска от приемане на Ozawade по време на бременност. Ако сте жена, трябва да прилагате ефикасен метод за предотвратяване на бременност по време на лечението с Ozawade и поне още 21 дни след спирането му. Тъй като Ozawade може да намали ефикасността на хормоналните противозачатъчни (лекарства за предотвратяване на бременност), трябва да се прилага алтернативен ефикасен метод за предотвратяване на бременност.

Кърмене

Когато започнете да приемате Ozawade, трябва да спрете кърменето. Ozawade преминава в млякото при животни.

Шофиране и работа с машини

Може да чувствате сънливост или способността Ви да се съсредоточавате да бъде нарушена. Бъдете предпазливи при дейности, изискващи внимание, като шофиране и работа с машини. Ако не сте сигурни по какъв начин състоянието Ви се отразява на способността Ви да шофирате, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

3. Как да приемате Ozawade

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението обикновено започва с доза 4,5 mg веднъж дневно и в продължение на три седмици постепенно се увеличава до най-подходящата доза. По всяко време Вашият лекар може да намалява или увеличава дозата Ви в зависимост от това, доколко Ви действа лекарството и каква е поносимостта Ви към него. Максималната дневна доза е 18 mg.

Може да минат няколко дни преди да усетите, че лекарството започва да действа, а максималната полза обикновено се усеща след няколко седмици.

Не променяйте сами дозата Ozawade. Всяка промяна на дозировката трябва да е предписана и да се наблюдава от Вашия лекар.

За доза 4,5 mg вземете една таблетка от 4,5 mg.

За доза 9 mg вземете две таблетки по 4,5 mg.

За доза 18 mg вземете една таблетка от 18 mg.

Приемайте Ozawade веднъж дневно през устата, сутрин по време на закуска.

Не приемайте дозата Ozawade следобед, тъй като в такъв случай може да имате проблеми със съня.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ozawade

Ако сте приели твърде много таблетки Ozawade, свържете се със спешното отделение на най-близката болница или незабавно съобщете на лекаря или фармацевта си. Може да почувствате главоболие, болка в стомаха, гадене или раздразнителност. Може да имате и безсъние. Вземете със себе си тази листовка и всички останали таблетки.

Ако сте пропуснали да приемете Ozawade

Ако забравите да вземете лекарството си, вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Ozawade

Трябва да продължите приема на Ozawade толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Не спирайте внезапно по собствено усмотрение приема на Ozawade.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат над 1 на 10 души):

- главоболие

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- безсъние, проблеми със съня, чувство на тревожност
- световъртеж
- високо кръвно налягане
- гадене, дискомфорт в корема, диария
- болка и дискомфорт

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- вирусна инфекция на горните дихателни пътища (простуда), херпес
- отклонения при изследване за кръвосъсирването, отклонения в кръвните показатели за чернодробната функция, повишено кръвно налягане, увеличаване на холестерола в кръвта
- непоносимост към алкохол, повишен апетит, ниска кръвна захар, промяна в телесното тегло
- раздразнителност, обърканост, страх, паника, променен или повишен сексуален интерес, потиснатост, нервност
- загуба на равновесие, нарушение в ритъма на съня, нарушение на вкуса, внезапни и непредсказуеми периоди на подвижност и неподвижност, мигрена, сънна парализа, загуба на способността за физическа активност
- сухота в очите, виждане на проблясъци на светлина или плаващи мътнини
- звънтене или жужене в ушите
- неравномерен сърдечен ритъм, сърцебиене, ускорен пулс, отклонения в пулса
- горещи вълни
- прозяване, кашлица, затруднено дишане пошем

- запек, сухота в устата, стомашно-чревни нарушения, възпаление на храносмилателния тракт, промяна в цвета на изпражненията, лош дъх, газове, кървене от правото черво, повишено слюноотделяне
- кожен обрив, сърбеж по лицето, зачервена кожа, студена пот, прекомерно потене, потене през нощта, по-висока от нормалната чувствителност на кожата към слънчева светлина
- дискомфорт в ръцете и краката, мускулни спазми, болка в мускулите, болка в ставите, болка в сухожилията
- често уриниране
- умора (отпадналост), усещане за горещина, жажда

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ozawade

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ozawade

Активно вещество: питолисант.

Ozawade 4,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа питолисантов хидрохлорид, еквивалентен на 4,45 mg питолисант.

Ozawade 18 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа питолисантов хидрохлорид, еквивалентен на 17,8 mg питолисант.

Други съставки: микрокристална целулоза, кросповидон, талк, магнезиев стеарат, колоиден безводен силициев диоксид, поли(винилов алкохол), титанов диоксид, макрогол 3350.

Как изглежда Ozawade и какво съдържа опаковката

Ozawade 4,5 mg е бяла кръгла двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 3,7 mm, с означение „5“ от едната страна.

Ozawade 18 mg е бяла кръгла двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 7,5 mm, с означение „20“ от едната страна.

Ozawade се предлага в бутилки по 30 таблетки или по 90 таблетки.

Ozawade 4,5 mg: Предлага се в опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 таблетки, или в опаковка, съдържаща 1 бутилка с 90 таблетки.

Ozawade 18 mg: Предлага се в опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 таблетки, или в опаковка, съдържаща 1 бутилка с 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Франция

Производител

Ozawade 18 mg
Inpharmasci
ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Франция

Ozawade 4,5 mg
Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

Lietuva

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

България

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Luxembourg/Luxemburg

Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

Česká republika

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Magyarország

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Danmark

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Malta

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Deutschland

Bioprojet Deutschland GmbH
030/3465 5460-0
info@bioprojet.de

Nederland

Bioprojet Benelux N.V.
088 34 34 100
info@bioprojet.nl

Eesti

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Ελλάδα

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

España

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

France

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Hrvatska

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Ireland

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Ísland

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Italia

Bioprojet Italia srl
+39 02 84254830
info@bioprojet.it

Κύπρος

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Latvija

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Norge

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Österreich

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Polska

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Portugal

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

România

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Slovenija

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Slovenská republika

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Suomi/Finland

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Sverige

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.