

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ozawade 4,5 mg potahované tablety

Ozawade 18 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ozawade 4,5 mg potahovaná tableta

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 4,45 mg.

Ozawade 18 mg potahovaná tableta

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 17,8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Ozawade 4.5 mg potahovaná tableta

Bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta o průměru 3,7 mm, s označením „5” na jedné straně.

Ozawade 18 mg potahovaná tableta

Bílá kulatá bikonvexní potahovaná tableta o průměru 7,5 mm, s označením „20” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ozawade je indikován ke zlepšení bdělosti a snížení nadměrné denní spavosti (excessive daytime sleepiness, EDS) u dospělých pacientů s obstrukční spánkovou apnoe (obstructive sleep apnoea, OSA), jejichž EDS není úspěšně léčena primární terapií OSA, jako je kontinuální přetlak v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP), nebo kteří tuto léčbu netolerují.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou OSA a kardiovaskulárních rizik. Onemocnění OSA je třeba znovu přehodnotit každý rok.

Ozawade není terapie pro základní obstrukci dýchacích cest u pacientů s OSA. Primární terapii OSA je třeba zachovávat nebo pravidelně přehodnocovat u pacientů netolerujících primární terapii OSA.

Dávkování

Pitolisant je třeba užívat v nejnižší efektivní dávce, v závislosti na odpovědi a toleranci individuálního pacienta, podle schématu zvyšování dávky titrací bez překročení dávky 18 mg/den:

- 1. týden: počáteční dávka 4,5 mg (jedna 4,5mg tableta) denně.
- 2. týden: dávka může být zvýšena na 9 mg (dvě 4,5mg tablety) denně.
- 3. týden: dávka může být zvýšena na 18 mg (jedna 18mg tableta) denně nebo snížena na 4,5 mg (jedna 4,5mg tableta) denně.

Dávku lze kdykoli snížit (na 4,5 mg denně) nebo zvýšit (až na 18 mg denně) podle posouzení lékaře a odpovědi pacienta.

Celkovou denní dávku je třeba podat jako jednu dávku ráno při snídani.

Zachování účinnosti

Protože jsou údaje o dlouhodobé účinnosti omezené (viz bod 5.1), je třeba, aby pokračující účinnost pravidelně hodnotil lékař.

Speciální skupiny pacientů

Starší pacienti

O starších pacientech jsou k dispozici omezené údaje. Proto je třeba dávkování upravit podle jejich individuální odpovědi a tolerance.

Vyšší výskyt nespavosti byl hlášen u starších pacientů a dávkování je třeba patřičně upravit (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

Úpravy dávky nejsou nutné.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřeba.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) má probíhat období titrace po zahájení léčby ve dvoutýdenních odstupech namísto jednotýdenních, kvůli očekávanému delšímu poločasu a vyšší expozici a úpravu dávkování u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater lze případně zvážit v závislosti na individuální odpovědi a toleranci (viz bod 5.2).

Pitolisant je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh C) (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Použití přípravku Ozawade u pediatrické populace s obstrukční spánkovou apnoe (OSA) není relevantní.

Fenotyp metabolizátorů substrátů CYP2D6 (pokud je znám)

Ve srovnání s rychlými metabolizátory substrátů CYP2D6 je vyšší systémová expozice (až 3krát) pozorována u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 a nižší expozice (0,8krát) je pozorována u ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6. Mezi rychlými a středně rychlými metabolizátory substrátů CYP2D6 nejsou pozorovány žádné rozdíly v systémové expozici.

Ve schématu vzestupné titrace má přírůstek dávky brát v úvahu tuto vyšší expozici u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 a úprava dávky u pacientů se známým genotypem pomalého metabolizátora substrátů CYP2D6 může být nakonec zvážena v závislosti na individuální odpovědi a toleranci (viz bod 5.2). Kromě toho nelze v současné době doporučit dávkování pro ultra rychlé metabolizátory substrátů CYP2D6, kteří užívají induktor CYP3A, protože u této subpopulace není v současné době známa farmakokinetika.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C).

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické poruchy

Pitolisant je třeba podávat s opatrností u pacientů s anamnézou psychiatrických poruch, jako je závažná úzkost nebo závažná deprese s rizikem sebevražděných myšlenek. U pacientů s psychiatrickou anamnézou léčených pitolisantem byly hlášeny sebevražděné myšlenky.

Porucha funkce jater

Pitolisant je třeba podávat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) a dávku je třeba upravit podle bodu 4.2.

Gastrointestinální poruchy

Po podání pitolisantu byly hlášeny žaludeční poruchy. Je tedy nutné dbát opatrnosti při podávání pitolisantu pacientům s žaludečními poruchami souvisejícími s žaludeční aciditou (viz bod 4.8) nebo při podávání současně s látkami dráždivými žaludek, jako jsou kortikosteroidy nebo NSA (viz bod 4.5).

Poruchy výživy

Při podávání pitolisantu pacientům s těžkou obezitou nebo těžkou anorexií je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8). V případě výrazné změny tělesné hmotnosti musí lékař léčbu znovu vyhodnotit.

Srdeční poruchy

Během dvou dedikovaných studií QT intervalu způsobily supraterapeutické dávky pitolisantu (6- až 12násobek terapeutické dávky, tj. 108-216 mg) mírné až střední prodloužení intervalu QTc (10-13 ms). Je nutné pozorně sledovat pacienty se srdečním onemocněním, hypertenzí, s rizikem závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod (MACE), užívající další přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QT nebo zvyšují riziko výskytu poruchy repolarizace, pacienty současně užívající léčivé přípravky, které výrazně zvyšují poměr C_{max} a AUC pitolisantu (viz bod 4.5) a pacienty s těžkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4) nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.5).

Epilepsie

Při podávání vysokých dávek byly u zvířecích modelů hlášeny konvulze (viz bod 5.3). Během klinických studií bylo hlášeno jedno zhoršení epilepsie u pacienta s epilepsií. U pacientů s těžkou epilepsií je nutné postupovat s opatrností.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a nejméně 21 dní po ukončení léčby (na základě poločasů pitolisantu/metabolitů) používat účinnou antikoncepci. Pitolisant může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Z tohoto důvodu mají pacientky užívající hormonální antikoncepci používat některou z alternativních metod účinné antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Lékové interakce

Je třeba vyhnout se kombinaci pitolisantu se substráty CYP3A4, které mají nízký terapeutický index (viz bod 4.5).

Abúzus léku, rebound efekt

Ve specifické studii nevykazoval pitolisant žádný nebo velmi nízký signál naznačující abúzus při současné terapeutické dávce 36 mg a při dávkách až 216 mg; v důsledku toho je potenciál pitolisantu pro vznik abúzu nebo použití jako rekreační drogy velmi nízký.

V průběhu klinických studií nebyl hlášen rebound efekt. Nicméně ukončení léčby má být monitorováno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Antidepresiva

Tri- nebo tetracyklická antidepresiva s vlastnostmi antihistaminového H1 receptoru (např. imipramin, klomipramin, mirtazapin) mohou narušovat účinky pitolisantu, protože mohou snižovat účinek endogenního histaminu uvolňovaného v mozku při léčbě a je třeba použít alternativní antidepresivum.

Antihistaminika

Antihistaminika (antagonisté H1 receptoru) přestupující přes hematoencefalickou bariéru (např. feniramin-maleinát, chlorfeniramin, difenydramin, promethazin, mepyramin a doxylamin) mohou narušovat účinky pitolisantu a je třeba použít alternativní antihistaminikum.

Látky prodlužující QT interval nebo látky, o nichž je známo, že zvyšují riziko poruch repolarizace (např. haloperidol, risperidon, erythromycin, klarithromycin, roxithromycin, loratadin, sildenafil)

Kombinace s pitolisantem má probíhat za pečlivého monitorování (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

U středně rychlých, rychlých (normálních) nebo ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6 je CYP2D6 hlavním enzymem podílejícím se na biotransformaci pitolisantu, CYP3A se podílí v menší míře. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebo středně rychlých, rychlých nebo ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6, kteří užívají induktory CYP3A, se CYP3A významně podílí na biotransformaci pitolisantu a CYP2D6 se podílí v menší míře.

Léčivé přípravky ovlivňující metabolismus pitolisantu

- Inhibitory CYP2D6

Inhibitory CYP2D6 budou mít s největší pravděpodobností vliv na farmakokinetiku pitolisantu u středně rychlých, rychlých nebo ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6, kteří neužívají žádné induktory CYP3A, ale ne u pomalých, středně rychlých, rychlých nebo ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6, kteří užívají induktory CYP3A. Při současném podávání je možné zvážit úpravu dávkování v závislosti na individuální odpovědi a toleranci.

Současné podávání pitolisantu a paroxetinu výrazně zvyšuje průměrný poměr C_{max} a poměr AUC_{0-72h} pitolisantu přibližně 1,5násobně, resp. 2násobně. Vzhledem k dvojnásobnému zvýšení expozice pitolisantu je nutné v případě současného podávání s inhibitory CYP2D6 (např. paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin, bupropion, chinidin, terbinafin, cinakalcet) postupovat se zvýšenou opatrností.

- Induktory enzymů

Induktory CYP3A budou s největší pravděpodobností ovlivňovat farmakokinetiku pitolisantu u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 a ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6 a jejich účinek u těchto populací není v současné době znám. Při kombinaci obou účinných látek je nutné klinické pozorování a následně úprava dávkování v průběhu současného podávání a jeden týden po podávání induktoru.

Současné podávání pitolisantu a rifampicinu v několika dávkách výrazně snižuje průměrný poměr C_{max} a AUC pitolisantu přibližně 0,6násobně, resp. 0,5násobně. Při současném podávání pitolisantu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) je tedy nutné dbát

zvýšené opatrnosti. V případě současného užívání třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) a pitolisantu je nutné dbát zvýšené opatrnosti vzhledem k silnému indukčnímu účinku třezalky tečkované na CYP3A4.

- Inhibitory CYP3A4

Inhibitory CYP3A budou s největší pravděpodobností ovlivňovat farmakokinetiku pitolisantu u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 a jejich účinek u této populace není v současné době znám.

Kombinace pitolisantu s grapefruitovým džusem a itrakonazolem byla hodnocena u zdravých dobrovolníků. U žádné z těchto kombinací nebyla prokázána žádná klinicky relevantní farmakokinetická léková interakce. Na základě biotransformační cesty je však třeba dbát zvýšené opatrnosti u osob, které jsou pomalými metabolizátory substrátů CYP2D6, a to z důvodu významného snížení clearance a zvýšení expozice.

- Jiné

V klinické studii s více dávkami snižuje kombinace pitolisantu s probenecidem AUC pitolisantu přibližně 0,7krát. Základní mechanismus není znám. V průběhu současného podávání je možné zvážit úpravu dávkování v závislosti na individuální odpovědi a toleranci.

Léčivé přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus pitolisantu

- Substráty CYP3A4 a CYP2B6

Klinická indukční studie ukázala, že pitolisant je slabým induktorem CYP3A (0,2násobné snížení expozice midazolamu). Je tedy třeba vyhnout se kombinaci pitolisantu se substráty CYP3A4 při nízkém terapeutickém indexu (např. imunosupresiva, docetaxel, inhibitory kinázy, cisaprid, pimozid, halofantrin) (viz bod 4.4). U jiných substrátů CYP3A4, CYP2C (např. repaglinid, fenytoin, warfarin), P-gp (např. dabigatran, digoxin) a UGT (e.g. morfin, paracetamol, irinotekan) je nutné dbát opatrnosti společně s klinickým monitorováním jejich účinnosti.

Pitolisant může snížit expozici perorální antikoncepce a má být použita další spolehlivá metoda antikoncepce (viz bod 4.6).

- Substráty OCT1

Pitolisant může být na základě údajů in vitro klinicky relevantním inhibitorem OCT1 a může dojít ke klinicky relevantní interakci se substráty OCT1 (např. metforminem).

I v případě, že klinická relevance tohoto účinku nebude stanovena, doporučuje se dbát zvýšené opatrnosti při podávání pitolisantu se substrátem OCT1 (např. metformin (biguanidy)) (viz bod 5.2).

- Jiné

Kombinace pitolisantu s modafinilem nebo oxybutyrátem sodným byla hodnocena u zdravých dobrovolníků v terapeutických dávkách. Nebyly prokázány žádné klinicky relevantní farmakokinetické lékové interakce s modafinilem ani s natrium-oxybátem a při současném podávání pitolisantu k léčbě symptomů OSA není nutná žádná úprava dávky.

Pitolisant snižuje expozici olanzapinu 0,3krát.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a nejméně 21 dní po ukončení léčby (na základě poločasů pitolisantu/metabolitů) používat účinnou antikoncepci. Pitolisant/metabolity mohou snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Z tohoto důvodu mají pacientky užívající hormonální antikoncepci používat alternativní metodu účinné antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné údaje nebo jsou dostupné pouze omezené údaje o užívání pitolisantu u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu včetně teratogenicity. U potkanů procházel pitolisant/metabolity placentou (viz bod 5.3).

Pitolisant nemá být během těhotenství užíván, pokud potenciální přínos nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

U zvířat bylo zaznamenáno vylučování pitolisantu/metabolitů do mateřského mléka. Kojení je tedy v průběhu léčby pitolisantem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie u zvířat ukázaly účinky na parametry spermatu bez závažného dopadu na reprodukční výkonnost samců a na snížení procenta živých plodů u léčených samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pitolisant má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti s abnormální úrovní spavosti, kteří užívají pitolisant, musí být upozorněni na to, že jejich úroveň bdělosti se nemusí vrátit do normálu. Pacienti s nadměrnou denní spavostí včetně těch, kteří užívají pitolisant, mají pravidelně absolvovat opakovaná přehodnocení úrovně spavosti a v případě potřeby jim má být doporučeno, aby se vyhýbali řízení nebo jakýmkoli jiným potenciálně nebezpečným činnostem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou bolest hlavy 12,4 %, nespavost (všechny typy) 8,9 %, nauzea 3,3 %, úzkost 2,2 %, bolest břicha 2,8 %, závrať 1,7 % a průjem 1 %.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užívání pitolisantu v průběhu klinických studií a jsou uvedeny níže dle terminologie MedDRA podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti se definují jako: velmi časté ($\geq 1/100$), časté ($\geq 1/10$ to $< 1/1000$), méně časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10000$), vzácné ($\geq 1/1000$ až $< 1/10000$), velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace			Herpes zoster Virová infekce horních cest dýchacích
Poruchy krve a lymfatického systému			Zvýšení alaninaminotransferázy Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšení krevního tlaku Zvýšená hladina triglyceridů v krvi Zvýšené jaterní enzymy

			Zvýšené transaminázy
Poruchy metabolismu a výživy			Intolerance alkoholu Zvýšená chuť k jídlu Hypoglykémie Snížení tělesné hmotnosti Zvýšení tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy		Insomnie (všechny typy) Úzkostné poruchy Poruchy spánku	Probuzení se zmateností Depresivní nálada a depresivní poruchy Strach Podrážděnost Nervozita Poruchy libida Panická reakce Abstinenční syndrom
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		Poruchy spánkového rytmu Závratě Dysgeusie Psychomotorická hyperaktivita Migréna Spánková paralýza Hypotonie
Oční poruchy			Suché oči Fotopsie
Poruchy sluchu a vnitřního ucha		Závratě	Tinitus
Srdeční poruchy			Atrioventrikulární blok prvního stupně Palpitace Tachykardie Komorové extrasystoly Proloužení QT intervalu na elektrokardiogramu Zvýšená srdeční frekvence
Cévní poruchy		Hypertenze	Návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Zívání Kašel Noční dyspnoe
Gastrointestinální poruchy		Nauzea/zvracení Bolest břicha a břišní diskomfort Průjem	Zácpa Sucho v ústech Enterokolitida Změna barvy stolice Gastrointestinální poruchy Zapáchající dech Plynatost

			Krvácení z rektu Hypersekrece slin
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka Hyperhidróza Svědění Erytém Studený pot Noční pocení Sluneční dermatitida
Poruchy muskuloskeletální a pojivové tkáně			Nepříjemné pocity v končetinách Svalové křeče Myalgie Bolesti kloubů Tendinitida
Poruchy ledvin a močového ústrojí			Polakisurie
Obecné poruchy a potíže v místě podání přípravku		Bolest a diskomfort	Astenie Pyrexie Žízeň

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest hlavy a insomnie

V průběhu klinických studií v indikaci OSA byly hlášeny epizody bolesti hlavy a insomnie (12,4 % a 8,9 %) častěji u žen (bolest hlavy a insomnie) a u starších pacientů (insomnie). Většina těchto nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (viz bod 4.2). Dávkování je třeba patřičně upravit.

Žaludeční poruchy

Poruchy žaludku pravděpodobně způsobené hyperaciditou byly hlášeny v průběhu klinických studií u 3,5 % pacientů užívajících pitolisant. Vyšší výskyt nauzey je hlášen u žen. Tyto účinky byly většinou mírné až středně závažné. Pokud přetrvávají, lze nasadit korekční léčbu inhibátorem protonové pumpy.

Pacienti s nízkým/normálním BMI (<25)

Bolest hlavy, insomnie, nauzea a úzkost byly hlášeny ve vyšší míře u pacientů s nízkým/normálním BMI. Dávkování je třeba patřičně upravit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování pitolisantem mohou zahrnovat bolest hlavy, insomni, podrážděnost, nauzeu a bolest břicha.

Řešení

V případě předávkování se doporučuje hospitalizace a monitorování životních funkcí. Neexistuje žádné jasně identifikované antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX11.

Mechanismus účinku

Pitolisant je perorálně účinný antagonist/inverzní agonista histaminových H3 receptorů, který prostřednictvím blokády histaminových autoreceptorů zvyšuje aktivitu mozkových histaminergních receptorů, hlavního aktivačního (arousal) systému se širokosáhlou projekcí do celého mozku. Pitolisant také moduluje různé systémy neurotransmiterů, zvyšuje uvolňování acetylcholinu, noradrenalinu a dopaminu v mozku.

Klinická účinnost

Účinnost pitolisantu v léčbě nadměrné denní spavosti (EDS) u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe (OSA) byla hodnocena ve dvou klíčových klinických studiích: HAROSA I a HAROSA II.

HAROSA I hodnotila účinnost a bezpečnost pitolisantu při léčbě nadměrné denní spavosti u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA) a léčených kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách (CPAP), ale stále si stěžujících na nadměrnou denní spavost (EDS). Jednalo se o prospektivní, multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii pitolisant versus placebo, 12týdenní dvojitě zaslepená fáze. Bylo analyzováno 244 pacientů (183 pitolisant, 61 placebo), 83 % mužů, průměrný věk 53 let, 12 % nad 65 let. Pacienti měli nadměrnou denní spavost (skóre Epworthské škály spavosti [ESS] větší nebo rovno 12), byli léčeni terapií nCPAP po dobu minimálně 3 měsíců a stále si stěžovali na nadměrnou denní spavost navzdory předchozímu úsilí o dosažení efektivní nCPAP.

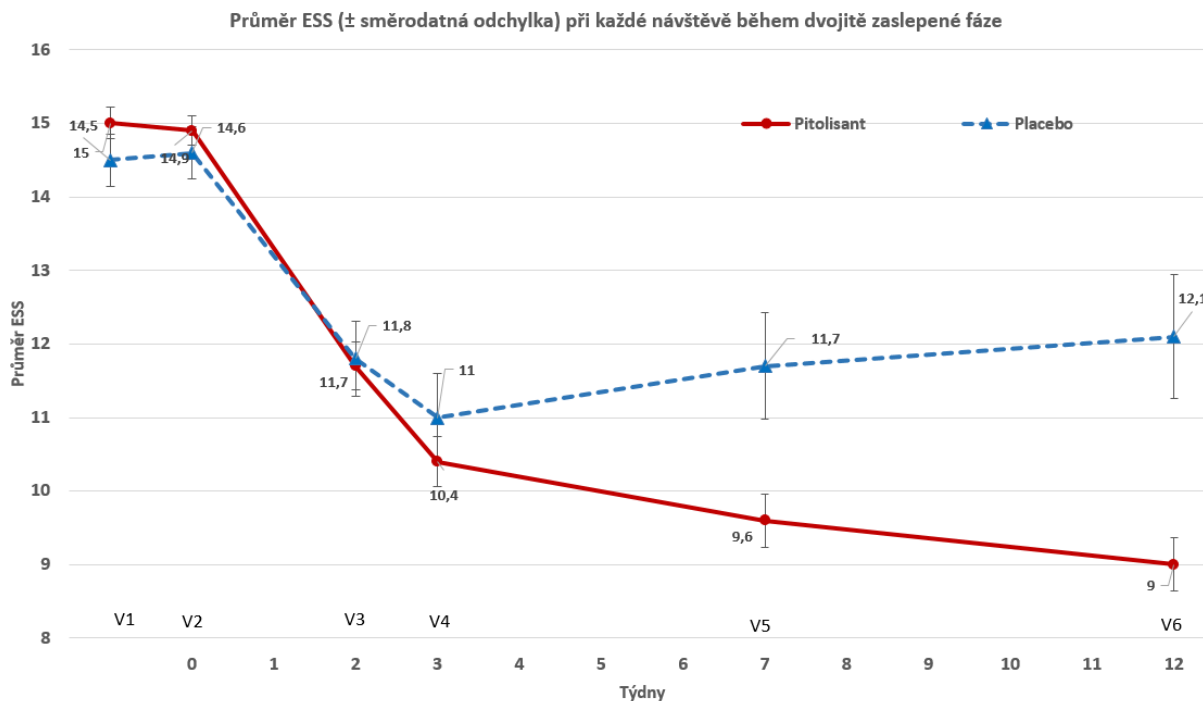
Primární proměnnou účinnosti byla změna skóre Epworthské škály spavosti (ESS) mezi výchozí hodnotou a koncem léčby. Během dvojitě zaslepené fáze byla maximální předepsaná dávka 18 mg pro 79,8 % pacientů ve skupině s aktivní léčbou a pro 88,5 % pacientů ve skupině s placebem. Maximální dávky je dosaženo po třítýdenní titraci, počínaje 4,5 mg.

Po 12 týdnech léčby DB bylo u pitolisantu zaznamenáno významné zlepšení ESS ve srovnání s placebem (tabulka 1).

Tabulka 1: Přehled výsledků účinnosti po 12 týdnech ve studii HAROSA I

Parametry	Léčebná skupina (n)	Výchozí skóre (při 2. návštěvě)	Konečné skóre (při 6. návštěvě)	Změna	Rozdíl proti placebo 95% CI	Hodnota p
ESS (SD)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6 [-3,9;-1,4]	p <0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

Obrázek 1 Změny skóre Epworthské škály spavosti (ESS) ve studii P09-08 Dvojitě zaslepená fáze – populace ITT (n = 244)



Studie HAROSA II hodnotila účinnost a bezpečnost pitolisantu při léčbě nadměrné denní spavosti u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA) odmítajících léčbu kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách (CPAP). Jednalo se o prospektivní, multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii pitolisant versus placebo, po 12týdenní dvojitě zaslepené fázi následovala 40týdenní otevřená rozšířená fáze. Bylo analyzováno 268 pacientů (201 pitolisant, 67 placebo), 75 % mužů, průměrný věk 52 let, 12 % nad 65 let. Pacienti měli skóre Epworthské škály spavosti [ESS] vyšší nebo rovné 12, odmítali být léčeni terapií nCPAP a stále si stěžovali na nadměrnou denní spavost.

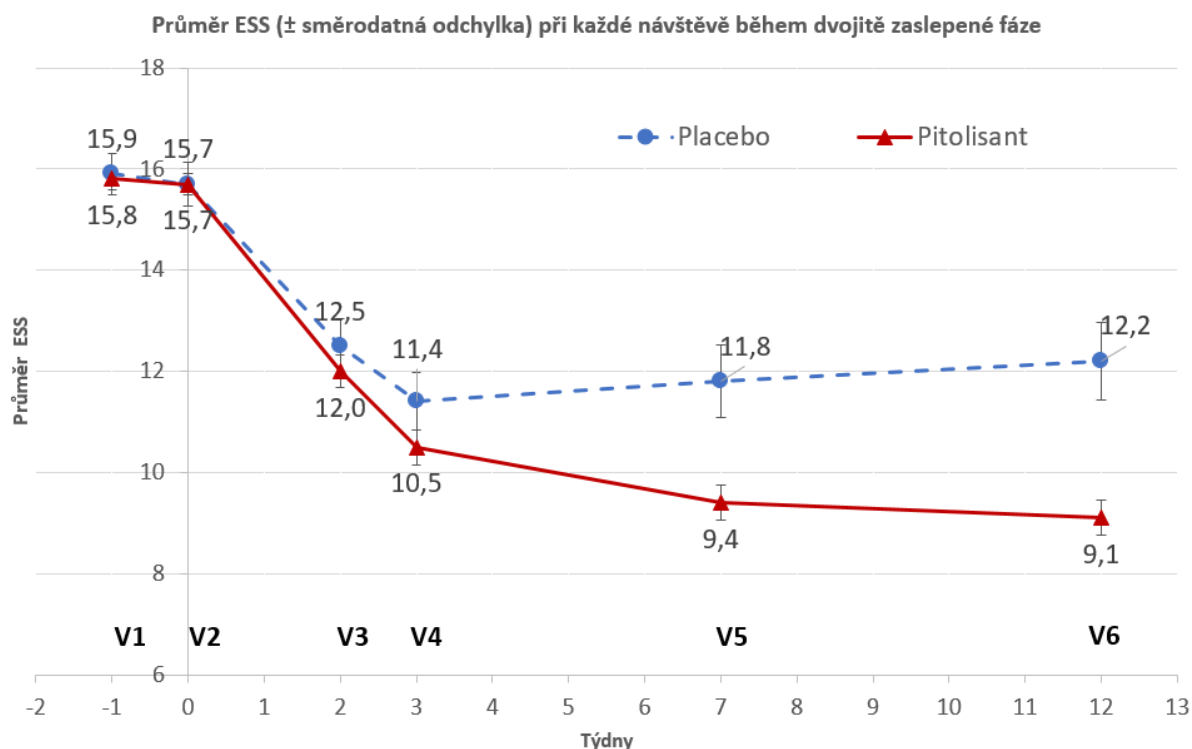
Primární proměnnou účinnosti byla změna skóre Epworthské škály spavosti (ESS) mezi výchozí hodnotou a koncem léčby. Během dvojitě zaslepené fáze byla maximální předepsaná dávka 18 mg pro 82,5 % pacientů ve skupině s aktivní léčbou a pro 86,6 % pacientů ve skupině s placebem.

Po 12 týdnech léčby DB bylo hlášeno významné zlepšení ESS u pitolisantu ve srovnání s placebem (model ANCOVA upravený pro ESS a BMI při 2. návštěvě a hodnotící centrum jako náhodný účinek) (tabulka 2).

Tabulka 2: Přehled výsledků účinnosti po 12 týdnech ve studii HAROSA II

Parametry	Léčebná skupina (n)	Výchozí skóre (při 2. návštěvě)	Konečné skóre (při 6. návštěvě)	Změna	Rozdíl proti placebu 95% CI	Hodnota p
ESS (SD)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	2,8 [-4,0;-1,5]	p <0,001
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

Obrázek 2 Změny ve skóre Epworthské škály spavosti (ESS) ve studii P09-09
Dvojitě zaslepená fáze – populace ITT (n = 268)



V rozšířené analýze byly porovnány a kombinovány dvě studie HAROSA, které ukázaly významná zlepšení při léčbě pitolisantem ve srovnání s placebem v hlavních parametrech (ESS, test OSleR, Pichotova stupnice únavy a CGI).

Tabulka 3: Hlavní výsledky účinnosti v souhrnné analýze HAROSA I – HAROSA II

	Průměr	95% CI	p
Test OSleR ⁽¹⁾	1,18	1,02; 1,35	p=0,022
Pichotova stupnice únavy ⁽²⁾	-1,27	-2,30; -0,23	p=0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84; -0,47	p <0,001

1) průměrný poměr pitolisant/placebo

2) účinek léčby

3) rozdíl pitolisant-placebo

Otevřená data

Pacienti, kteří se účastnili dvojitě zaslepeného 12týdenního období studií HAROSA I a HAROSA II, se mohli účastnit 40týdenní otevřené fáze. Primárním cílem otevřené fáze byla dlouhodobá bezpečnost a účinnost pitolisantu v dávce až do 18 mg/den. Udržení účinku pitolisantu na EDS u pacientů s OSA nebylo v zaslepených, placebem kontrolovaných studiích stanoveno. Ve studii HAROSA I přerušilo účast na studii během otevřené fáze 1,5 % pacientů kvůli nedostatečné účinnosti a 4,0 % kvůli nežádoucím účinkům. Ve studii HAROSA II přerušilo účast na studii během otevřené fáze 1,3 % pacientů kvůli nedostatečné účinnosti a 2,5 % kvůli nežádoucím účinkům.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ozawade u všech podskupin pediatrické populace s obstrukční spánkovou apnoe (OSA) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice pitolisantu u zdravých dobrovolníků byla hodnocena v rámci studií s účastí více než 200 subjektů, které dostávaly pitolisant v jednotlivých dávkách až 216 mg po dobu až 28 dnů.

Absorpce

Pitolisant se dobře a rychle vstřebává a maximální koncentrace v plazmě dosahuje přibližně tři hodiny po podání. Hodnota C_{max} a AUC v ustáleném stavu (geometrický průměr, CV%) terapeutické dávky (18 mg) je 35,5 ng/ml (59,2 %) a 378 ng x h/ml (86,3 %) v daném pořadí.

Po opakovaném podávání je ustáleného stavu dosaženo po 5-6 dnech podávání, což vede k přibližně 2násobnému zvýšení hladiny v séru. Interindividuální variabilita je poměrně vysoká (geometrický průměr, CV% 59,2 a 86,3 pro C_{max} a AUC_{0-24h} v daném pořadí) u některých dobrovolníků s mimořádně vysokým profilem (bez potíží s tolerancí).

Farmakokinetika pitolisantu není ovlivněna současným příjmem potravy.

Distribuce

Pitolisant vykazuje vysokou míru vazby na bílkoviny v séru (91,4-95,2 %) s přibližně stejnou distribucí mezi erytrocyty a plazmou.

Pitolisant je široce distribuován se zjevným distribučním objemem 5-10 l / kg.

Biotransformace

Metabolismus pitolisantu u člověka je dobře charakterizován a představuje hlavní cestu eliminace. Hlavními nekonjugovanými metabolity jsou nekonjugované formy pitolisantu vedoucí k neaktivním hlavním metabolitům karboxylové kyseliny, přičemž tři z nich jsou hlavní, a v menším rozsahu k hydroxylovaným/N-oxidovým derivátům v různých pozicích nalézajícím se v moči a séru. Kombinací příspěvku enzymu stanoveného *in vitro* s expozicí hlavních metabolitů zjištěných ve studii hmotnostní bilance je odhadovaný celkový příspěvek enzymů CYP v metabolismu pitolisantu 60 % pro CYP2D6 a ~ 30 % pro CYP3A4 / 3A5, když je fenotyp CYP2D6 rychlým metabolizátorem. Bylo identifikováno několik konjugovaných metabolitů. Nejvýznamnějšími z nich (neaktivními) jsou dva konjugáty glycinu metabolitů karboxylové kyseliny pitolisantu a glukuronid metabolitu ketonu monohydroxy desaturovaného pitolisantu.

Inhibice/indukce

U jaterních mikrozomů pitolisant a jeho hlavní metabolity nezpůsobují výraznou inhibici činnosti cytochromů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 nebo CYP3A4 a uridin difosfát-glukuronosyl transferázy izoformami UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7 až do koncentrace 13,3 μM, což je úroveň výrazně vyšší než v případě terapeutických dávek. Pitolisant je inhibitor CYP2D6 s mírnou účinností ($IC_{50} = 2,6 \mu M$).

Na základě *in vitro* údajů může pitolisant a jeho hlavní metabolity indukovat CYP3A4 a CYP2B6 při terapeutických koncentracích a při extrapolaci CYP2C, UGT a P-gp. Byla provedena klinická studie k posouzení účinku pitolisantu na CYP3A4 a CYP2B6 s použitím midazolamu a bupropionu jako modelového substrátu CYP3A4 a CYP2B6. Pitolisant neovlivňuje farmakokinetiku bupropionu, a proto není induktorem CYP2B6 nebo induktorem CYP1A2 a měl by být považován za hraniční/slabý induktor v klinicky relevantních koncentracích.

Studie *in vitro* naznačují, že pitolisant není substrátem ani inhibitorem lidského P-glykoproteinu a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein). Pitolisant není substrát OATP1B1, OATP1B3. Při testované koncentraci pitolisant není silným inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 nebo MATE2K. Pitolisant vykazuje více než 50% inhibici OCT1 (organický kationtový transportér 1) při 1,33 μM, extrapolovaná IC_{50} pitolisantu je 0,795 μM (viz bod 4.5).

Eliminace

Pitolisant má plazmatický poločas 10-12 hodin. Eliminace probíhá převážně močí (přibližně 90 %) přes farmakologicky inaktivní-nekonjugovaný a glycinem a glukuronidem konjugovaný metabolit. Malá frakce (2,3 %) byla izolována ve stolici.

Linearita/nelinearita

Vyhodnocení údajů o jednorázové dávce prokázalo, že expozice pitolisantu se zvyšují úměrně s dávkami mezi 18 a 216 mg pitolisantu, ale o něco více než úměrně dávce v rozmezí klinických dávek 4,5 až 18 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Je nepravděpodobné, že by existovaly klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice pitolisantu dle pohlaví.

Pitolisant nebyl studován u obézní populace s BMI >40 kg/m².

Starší pacienti

U zdravých dobrovolníků ve věku 68 až 80 let se farmakokinetika pitolisantu nelišila od mladších pacientů (18 až 45 let). Nad 80 let kinetika vykazovala mírné odlišnosti bez klinické relevance.

O starších pacientech jsou k dispozici omezené údaje. Dávku je tedy nutné upravit v závislosti na stavu jater (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (fáze 2 až 4 podle mezinárodní klasifikace chronického onemocnění ledvin, tj. rozsah clearance kreatininu 15 až 89 ml/min) měly C_{max} a AUC tendenci k 2,5násobnému zvýšení (viz bod 4.2). Základní mechanismus není znám.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) se AUC zvýšila 1,4krát, zatímco C_{max} zůstala nezměněna ve srovnání s normálními zdravými dobrovolníky.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) došlo ke 2,4násobnému zvýšení AUC, zatímco C_{max} zůstala nezměněna (viz bod 4.2). Farmakokinetika pitolisantu po opakovaném podávání u pacientů s poruchou funkce jater zatím nebyla hodnocena.

Rasa

Všechny studie byly provedeny převážně u bělochů (běloši = 270; černoši = 38; Asiaté = 20; ostatní = 3). Na základě údajů poskytnutých žadatelem se zdá, že expozice je u různých ras podobná.

Fenotypy CYP2D6 a polymorfismus CYP3A

Expozice pitolisantu byla vyšší u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 po jedné dávce a v ustáleném stavu; C_{max} a AUC_(0-tau) byly přibližně 2,7krát a 3,2krát vyšší v den 1 a 2,1krát a 2,4krát v den 7. Sérový poločas pitolisantu byl delší u pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 ve srovnání s rychlými metabolizátory.

U středně rychlých, rychlých (normálních) nebo ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6 je CYP2D6 hlavním enzymem podílejícím se na biotransformaci pitolisantu, CYP3A se podílí v menší míře. Není pravděpodobné, že by měly genetické polymorfismy v CYP3A4 a CYP3A5 významný účinek na farmakokinetiku pitolisantu.

U těchto subjektů budou mít inhibitory CYP2D6 vliv na farmakokinetiku pitolisantu, nikoli však inhibitory CYP3A. U ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6, mohou induktory CYP3A vést k ještě rychlejší eliminaci pitolisantu a nižší expozici ve srovnání s ostatními podskupinami. To může vést k expozici pod terapeutickými koncentracemi.

U pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6 nebo u středně rychlých, rychlých nebo ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6, kteří užívají induktory CYP3A, se CYP3A významně podílí na biotransformaci pitolisantu a CYP2D6 se podílí v menší míře. Pouze za těchto podmínek mohou mít genetické polymorfismy v CYP3A4 a 3A5 významný účinek na farmakokinetiku pitolisantu.

U pomalých metabolizátorů substrátů CYP2D6, budou mít inhibitory a induktory CYP3A vliv na farmakokinetiku pitolisantu a inhibitorů CYP2D6 v mnohem menší míře. U středně rychlých, rychlých nebo ultra rychlých metabolizátorů substrátů CYP2D6, kteří užívají induktor CYP3A, povede inhibitor CYP3A ke snížení příspěvku CYP3A k celkovému metabolismu. Expozice je však s největší pravděpodobností podobná expozici u subjektů, které neužívají induktor CYP3A. U této subpopulace je tedy nepravděpodobné, že by inhibice CYP3A ovlivnila farmakokinetiku pitolisantu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů se při T_{max} vyskytly přechodné reverzibilní křečové epizody, které lze připsat převážně metabolitu, jenž se hojně vyskytuje u tohoto druhu, ale nikoli u člověka. U opic byly při nejvyšších dávkách zaznamenány přechodné klinické signály spojené s CNS jako dávení, třes a konvulze. U nejvyšších dávek nebyly zaznamenány žádné histopatologické změny v některých orgánech (játra, duodenum, tymus, nadledviny a plíce).

Pitolisant blokoval hERG kanál s IC_{50} překračující terapeutické koncentrace a indukoval mírné prodloužení QTc u psů.

V předklinických studiích byly provedeny studie závislosti a náchylnosti k abúzu léku u myši, potkanů a opic. Nebylo však možné učinit definitivní závěr u studií tolerance, závislosti a samopodání.

Pitolisant nebyl genotoxický ani kancerogenní.

Teratogenní účinek pitolisantu byl pozorován u dávek toxických pro matku (mez bezpečnosti teratogenity 7,3 u potkanů a 2,6 u králíků). U vysokých dávek pitolisant indukoval abnormality morfologie spermatu a snižoval motilitu bez závažných dopadů na indexy fertility u samců potkanů, snižoval procento živých zárodků a zvyšoval postimplantační ztrátu u samic potkanů (mez bezpečnosti 2,3). Důsledkem bylo zpoždění postnatálního vývoje (mez bezpečnosti 2,3).

Bylo prokázáno, že u zvířat pitolisant/metabolity přecházely placentou a byly vylučovány do mléka.

Studie toxicity u mláďat

Studie toxicity u potkaních mláďat odhalily, že podávání pitolisantu ve vysokých dávkách vyvolalo mortalitu související s dávkou a konvulzivní epizody, které lze připsat metabolitu vyskytujícímu se hojně u potkanů, ale nikoli u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Krospovidon typ A (E 1202)
Mastek (E 553b)
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E 1203)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 3350 (E 1521)
Mastek (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyetylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a vysoušedlem (silikagel).

Ozawade 4,5 mg

K dispozici v baleních obsahujících 1 lahvičku se 30 tabletami nebo 1 lahvičku s 90 tabletami.

Ozawade 18 mg

K dispozici v baleních obsahujících 1 lahvičku se 30 tabletami nebo 1 lahvičku s 90 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie
Tel.: +33 (0)1 47 03 66 33
Fax: +33 (0)1 47 03 66 30
e-mail: contact@bioprojet.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c, odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ozawade 4,5 mg potahované tablety
pitolisantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 4,45 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ozawade 4,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ozawade 4,5 mg potahované tablety
pitolisantum
perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tablet
90 tablet

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ozawade 18 mg potahované tablety
pitolisantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 17,8 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ozawade 18 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVADĚNÉ NA MALEM VNITRNÍM OBALU

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ozawade 18 mg potahované tablety
pitolisantum
perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tablet
90 tablet

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Ozawade 4,5 mg potahované tablety Ozawade 18 mg potahované tablety pitolisantum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si tuto příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ozawade a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ozawade užívat
3. Jak se přípravek Ozawade užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ozawade uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ozawade a k čemu se používá

Přípravek Ozawade obsahuje léčivou látku pitolisant.

Přípravek Ozawade se používá u dospělých s obstrukční spánkovou apnoe k léčbě nadměrné denní spavosti. Používá se, když se vyskytne spavost navzdory léčbě kontinuálním přetlakem v dýchacích cestách (CPAP) nebo u pacientů, kteří CPAP netolerují.

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je stav, který způsobí, že během spánku přestanete dýchat na dobu alespoň 10 sekund. To může způsobovat nadměrnou denní spavost a tendenci náhle usínat v nevhodných situacích (spánkové ataky).

Léčivá látka pitolisant se váže na receptory mozkových buněk, které jsou zapojeny do stimulace bdělosti. Tento účinek pomáhá snížit denní spavost a únavu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ozawade užívat

Neužívejte přípravek Ozawade

- jestliže jste alergický(á) na pitolisant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažné obtíže s játry, protože pitolisant se za běžných okolností rozkládá v játrech a u pacientů s výrazně sníženou funkcí jater může dojít k jeho hromadění.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ozawade se poraďte se svým lékařem, pokud se Vás týká cokoli z následujícího:

- Máte nebo jste někdy měl(a) úzkosti nebo depresi s myšlenkami na sebevraždu.

- Máte problémy s játry. V takovém případě může být nutné upravit dávkování.
- Máte žaludeční vřed nebo užíváte léky, které mohou dráždit žaludek, jako jsou protizánětlivé léky, protože při užívání přípravku Ozawade může dojít k žaludečním nežádoucím účinkům.
- Máte výraznou nadváhu nebo podváhu, protože vaše tělesná hmotnost se může během užívání přípravku Ozawade zvyšovat nebo snižovat.
- Máte problémy se srdcem. Bude nutné, aby Váš lékař prováděl při užívání přípravku Ozawade pravidelné kontroly.
- Máte závažnou epilepsii.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Ozawade užívat.

Ozawade nenahrazuje Vaši primární léčbu OSA, jako je CPAP. V této léčbě je nutné pokračovat dále spolu s užíváním přípravku Ozawade.

Děti a dospívající

Děti a dospívající nemají přípravek Ozawade užívat.

Další léčivé přípravky a přípravek Ozawade

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Ozawade může ovlivňovat účinek jiných léků a stejně tak jiné léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek přípravku Ozawade. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

- antidepresiva (přípravky k léčbě deprese) jako klomipramin, duloxetin, fluoxetin, imipramin, mirtazapin, paroxetin a venlafaxin
- bupropion používaný buď jako antidepresivum nebo jako pomoc při odvykání kouření
- přípravky k léčbě alergií zvané antihistaminika, jako je feniramin-maleinát, chlorfeniramin, difenhydramin, promethazin, mepyramin, doxylamin
- rifampicin, antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy a některých dalších infekcí
- antiepileptika (přípravky k léčbě epileptických záchvatů), jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin
- přípravky k léčbě onemocnění srdce, jako je digoxin a chinidin
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese
- cinakalcet používaný k léčbě poruch příštítných tělísek
- terbinafin používaný k léčbě plísňových infekcí
- antidiabetika (přípravky k léčbě cukrovky), jako je metformin a repaglinid
- přípravky k léčbě nádorových onemocnění, jako jsou docetaxel a irinotekan
- cisaprid používaný k léčbě žaludečního refluxu
- pimozid používaný k léčbě některých duševních poruch
- halofantrin používaný k léčbě malárie
- efavirenz, antivirotikum k léčbě infekce HIV
- morfin používaný k léčbě silné bolesti
- paracetamol používaný k léčbě bolesti
- antikoagulancia (přípravky, které zabraňují tvorbě krevních sraženin), jako je dabigatran a warfarin
- probenecid používaný k léčbě dny
- přípravky k léčbě bolesti, zánětu a horečky, jako je kyselina acetylsalicylová, diklofenak, ibuprofen, meloxicam a naproxen
- hormonální antikoncepce, viz také níže v části „Těhotenství“.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Během těhotenství můžete přípravek Ozawade užívat pouze tehdy, pokud se Vy a Váš lékař rozhodnete, že je nezbytné ho užívat. Není dostatek informací o riziku užívání přípravku Ozawade během těhotenství. Pokud jste žena, musíte během léčby přípravkem Ozawade a po dobu nejméně 21 dnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že Ozawade může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, je nutné používat alternativní metodu účinné antikoncepce.

Kojení

Když začnete užívat přípravek Ozawade, musíte přestat kojit. Ozawade přechází do mléka u zvířat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Můžete se cítit ospalí nebo může být narušena vaše schopnost soustředit se. Je nutné dbát zvýšené opatrnosti v případě činností, které vyžadují pozornost, jako například řízení auta a práce se stroji. Pokud si nejste jistý(á), jak váš stav ovlivňuje vaši schopnost řídit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

3. Jak se přípravek Ozawade užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba se za normálních okolností zahajuje dávkou 4,5 mg jednou denně a postupně se zvyšuje v průběhu tří týdnů na nevhodnější dávku. Váš lékař může kdykoli dávku zvýšit nebo snížit v závislosti na tom, jak dobře u Vás přípravek účinkuje a jak dobře ho snášíte. Maximální denní dávka je 18 mg.

Než pocítíte účinek přípravku, může to trvat několik dní. Maximální účinek se obvykle projevuje po několika týdnech.

Neměňte dávku přípravku Ozawade sám/sama. Veškeré změny dávkování musí být předepsány a sledovány Vaším lékařem.

V případě dávky 4,5 mg užívejte jednu 4,5mg tabletu.

V případě dávky 9 mg užívejte dvě 4,5mg tablety.

V případě dávky 18 mg užívejte jednu 18mg tabletu.

Přípravek Ozawade užívejte ústy jednou denně ráno se snídaní.

Neužívejte dávku přípravku Ozawade odpoledne, mohlo by pak pro Vás být obtížné usnout.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ozawade, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Ozawade, okamžitě kontaktujte lékařskou pohotovost v nejbližší nemocnici nebo informujte svého lékaře či lékárníka. Může se u Vás vyskytnout bolest hlavy, bolest břicha, nevolnost nebo podráždění. Můžete mít také potíže s usínáním. Tuto příbalovou informaci a všechny zbylé tablety vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ozawade

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek, užívejte další dávku v obvyklý čas, nezdvojnásobujte dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ozawade

Pokračujete v užívání přípravku Ozawade tak dlouho, jak Vám řekl Váš lékař. S užíváním přípravku Ozawade nepřestávejte náhle na základě vlastního rozhodnutí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- Bolest hlavy

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- Nespavost, poruchy spánku, pocit úzkosti
- Pocit točení hlavy (závrať)
- Vysoký krevní tlak
- Nevlnost, nepříjemné pocity v oblasti břicha, průjem
- Bolest a nepříjemné pocity

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- Virová infekce horních cest dýchacích (běžné nachlazení), opary
- Změna výsledků testů krvácivosti, abnormální hodnoty v krvi související s funkcí jater, zvýšený krevní tlak, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi
- Nesnášenlivost alkoholu, zvýšená chuť k jídlu, nízká hladina cukru v krvi, změna tělesné hmotnosti
- Podrážděnost, stav zmatenosti, strach, panická reakce, změněný nebo zvýšený sexuální zájem, depresivní stavy, pocit nervozity
- Ztráta rovnováhy, poruchy spánkového rytmu, porucha chuti, náhlé a nepředvídatelné fáze pohyblivosti a nehybnosti, migréna, spánková paralýza, ztráta schopnosti vykonávat fyzické činnosti
- Suché oko, přítomnost záblesků světla nebo zákalky
- Zvonění nebo bzučení v uchu
- Nepravidelný srdeční rytmus, bušení srdce, rychlý srdeční rytmus, abnormální srdeční rytmus
- Návaly horka
- Zívání, kašel, potíže s dechem v noci
- Zácpa, sucho v ústech, poruchy trávicího traktu, záněty trávicího traktu, změna barvy stolice, zápach dechu, plynatost, krvácení z konečníku, zvýšená tvorba slin
- Kožní vyrážka, svědění obličeje, zarudnutí kůže, studený pot, nadměrné pocení, noční pocení, abnormálně vysoká citlivost kůže na sluneční světlo
- Nepříjemný pocit rukou a nohou, svalové křeče, bolest svalů, bolest kloubů, bolest šlach
- Časté močení
- Únava (vyčerpání), pocit horka, pocit žízně

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku č. V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ozawade uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ozawade obsahuje

Léčivou látkou je pitolisantum.

Ozawade 4,5 mg tableta

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 4,45 mg.

Ozawade 18 mg tableta

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 17,8 mg.

Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krosповidon, mastek, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350.

Jak přípravek Ozawade vypadá a co obsahuje toto balení

Ozawade 4,5 mg je bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 3,7 mm s označením „5“ na jedné straně.

Ozawade 18 mg je bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 7,5 mm s označením „20“ na jedné straně.

Ozawade je dostupný v lahvičce se 30 tabletami.

Ozawade 4,5 mg: Dostupný v baleních obsahujících 1 lahvičku se 30 tabletami nebo v baleních obsahujících 1 lahvičku s 90 tabletami.

Ozawade 18 mg: Dostupný v baleních obsahujících 1 lahvičku se 30 tabletami nebo v baleních obsahujících 1 lahvičku s 90 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

Výrobce

Ozawade 18 mg

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

59121 Prouvy
Francie

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Francie

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.