

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ozawade 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ozawade 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ozawade 4,5 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 4,45 mg pitolisandile.

Ozawade 18 mg õhukese polümeerikattega tablett

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Ozawade 4,5 mg õhukese polümeerikattega tablett

Valge, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, läbimõõduga 3,7 mm, mille ühel küljel on märgistus „5”.

Ozawade 18 mg õhukese polümeerikattega tablett

Valge, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 7,5 mm, mille ühel küljel on märgistus „20”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ozawade on näidustatud ärkveloleku parandamiseks ja päevase liigunisuse vähendamiseks obstruktiivset uneapnoed põdevatel täiskasvanud patsientidel, kelle päevane liigunisuus ei ole rahuldavalt ravitud või kes ei ole talunud obstruktiivse uneapnoe esmast ravi, näiteks pidev positiivne hingamisteede rõhk.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama obstruktiivse uneapnoe (*obstructive sleep apnoea*, OSA) ja kardiovaskulaarse riski ravis kogenud arst. OSA-haigust tuleb igal aastal uuesti hinnata.

Ozawade ei sobi OSA-ga patsientidel hingamisteede obstruktsiooni raviks. Patsientidel, kes ei talu esmast OSA-ravi, tuleb esmast OSA-ravi toetada või seda perioodiliselt uuesti alustada.

Annustamine

Pitolisanti tuleb kasutada väikseimas toimivas annuses olenevalt patsiendi individuaalsest ravivastusest ja taluvusest, järgides ülestiitrimise skeemi. Ööpäevast annust 18 mg ei tohi ületada.

- 1. nädal: algannus 4,5 mg (üks 4,5 mg tablett) ööpäevas.
- 2. nädal: annust võib suurendada 9 mg-ni (kaks 4,5 mg tabletti) ööpäevas.

- 3. nädal: annust võib suurendada 18 mg-ni (üks 18 mg tablett) ööpäevas või vähendada 4,5 mg-ni (üks 4,5 mg tablett) ööpäevas.

Arsti otsusel ja patsiendi ravivastuse alusel võib annust mis tahes ajal vähendada (kuni 4,5 mg-ni ööpäevas) või suurendada (kuni 18 mg-ni ööpäevas).

Ööpäevane koguanus tuleb sisse võtta korraga hommikusöögi ajal.

Raviefekti püsimine

Kuna pikaajalise kasutamise kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.1), peab arst raviefekti püsimist regulaarselt hindama.

Patsientide erirühmad

Eakad

Andmed eakate kohta on piiratud. Seepärast tuleb eakate annuseid kohandada vastavalt ravivastusele ja taluvusele.

Eakatel on sagedamini teatatud unetusest ja ravimi annust tuleb vastavalt kohandada (vt lõik 4.8).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine pole vajalik.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Eeldatava pikema poolväärtusaja ja suurema ekspositsiooni tõttu peaks tiitrimisperiood ravi alustamisel mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel olema sammuga kaks nädalat ühe nädala asemel. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel võib lõpuks kaaluda annuse korrigeerimist olenevalt individuaalsest ravivastusest ja taluvusest (vt lõik 5.2).

Pitolisant on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 4.3).

Lapsed

Ozawade kasutamine obstruktiivse uneapnoe (OSA) korral ei ole asjakohane.

CYP2D6 metaboliseerijate fenotüüp (kui on teada)

Võrreldes CYP2D6 ulatuslike metaboliseerijatega täheldatakse CYP2D6 nõrkadel metaboliseerijatel suuremat süsteemset ekspositsiooni (kuni 3 korda) ja ülikiiretel CYP2D6 metaboliseerijatel madalamat (0,8 korda) ekspositsiooni. CYP2D6 ulatuslike ja keskmiste metaboliseerijate vahel süsteemses ekspositsioonis erinevusi ei täheldatud.

Tiitrimiskeemis tuleb annuse suurendamisel arvestada suuremat ekspositsiooni CYP2D6 nõrkadel metaboliseerijatel ja teadaolevalt nõrga CYP2D6 metaboliseerija genotüübiga patsientide annuse kohandamisel tuleb arvestada individuaalset ravivastust ja taluvust (vt lõik 5.2). Lisaks ei saa praegu anda annustamissoovitust CYP2D6 ülikiiretele metaboliseerijatele, kes manustavad CYP3A indutseerijat, sest PK on selles alarühmas praegu teadmata.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C).

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Psühhiaatrilised häired

Pitolisanti tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on anamneesis psühhiaatrilised häired, näiteks suur ärevus ja raske depressioon, millega kaasneb suitsiidirisk. Pitolisandiga ravitud psühhiaatrilise anamneesiga patsientidel on teatatud enesetapumõtetest.

Maksakahjustus

Pitolisanti tuleb ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel on kas neeru- või mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh'i klass B), ning annustamisskeeme tuleb kohandada lõigu 4.2 järgi.

Seedetrakti häired

Seoses pitolisandiga on teatatud maoga seotud kõrvaltoimetest, seepärast tuleb seda ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on happesusega seotud maohaigused (vt lõik 4.8) või kui ravimit manustatakse koos mao ärritusnähte põhjustavate ravimitega, näiteks kortikosteroidid või MSPVA-d (vt lõik 4.5).

Toitumishäired

Suure ülekaaluga või raske anoreksiaga patsientidele tuleb pitolisanti manustada ettevaatusega (vt lõik 4.8). Kui kehakaal märkimisväärselt muutub, peab arst ravi üle vaatama.

Südamehäired

Kahes spetsiaalses QT uuringus pikendasid pitolisandi supratherapeutilised annused (6...12 korda raviannusest suuremad ehk 108...216 mg) QTc intervalli vaid vähe kuni mõõdukalt (10...13 ms). Patsiente, kellel on südamehaigus, hüpertensioon, suuremate kardiovaskulaarsete sündmuste (*major adverse cardiovascular events*, MACE) risk, mida ravitakse samaaegselt QT-d pikendavate teiste ravimitega või mille puhul on teada repolarisatsioonihäirete riski suurenemine, või kellele manustatakse samaaegselt ravimeid, mis suurendavad oluliselt pitolisandi C_{max} -i ja AUC suhet (vt lõik 4.5), või raske neeru- või mõõduka maksakahjustusega patsiente (vt lõik 4.4), tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Epilepsia

Loomudelites on suurte annuste kasutamisel teatatud krampide tekkest (vt lõik 5.3). Kliinilistes uuringutes on teatatud ühest epilepsia ägenemise juhust epilepsiaga patsiendil. Raske epilepsiaga patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik.

Viljakas eas naised

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt kuni 21 päeva pärast ravi lõppu (pitolisandi ja selle metaboliitide poolväärtusaegade alusel) kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Pitolisant võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama alternatiivset tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõike 4.5 ja 4.6).

Koostoimed teiste ravimitega

Vältida tuleb pitolisandi kombinatsiooni CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (vt lõik 4.5).

Ravimite kuritarvitamine, tagasilöögi efekt

Spetsiifilises uuringus ei andnud pitolisant kuritarvitamisele viitavat signaali või see oli praeguse terapeutilise annuse 36 mg ja annuse kuni 216 mg korral väga väike; järelkult on pitolisandi korral kuritarvitamise või meelelahutusliku ravimitarvitamise potentsiaal väga madal.

Kliinilistes uuringutes ei teatatud tagasilöögi fenomeni esinemisest. Siiski tuleb patsienti pärast ravi lõpetamist jälgida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Antidepressandid

Pitolisandi efektiivsust võivad vähendada histamiin H₁-retseptoreid blokeerivate omadustega tri- või tetratsükliilised antidepressandid (nt imipramiin, klomipramiin, mirtasapiin), sest nad võivad vähendada ajus vabaneva endogeense histamiini toimet ja seetõttu tuleks kasutada alternatiivseid ravimeid.

Antihistamiinid

Hematoentsefaalset barjääri läbivad antihistamiinid (H₁-retseptori antagonistid) (nt feniramiinmaleaat, kloorfeniramiin, difenhüdramiin, prometasiin, mepüramiin) võivad pitolisandi efektiivsust vähendada ja seetõttu tuleks kasutada alternatiivseid ravimeid.

QT-intervalli pikendavad ained või ained, mis teadaolevalt suurendavad repolarisatsioonihäirete tekkeriski (nt haloperidool, risperidoon, erütromütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin, loratadiin, sildenafiliil)

Kombineerimist pitolisandiga tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Isikutel, kes on CYP2D6 keskmised, ulatuslikud (normaalsed) või ülikiired metaboliseerijad, on pitolisandi biotransformatsiooni peamiseks ensüümiks CYP2D6, CYP3A-d kaasatakse vähemal määral. Isikutel, kes on CYP2D6 nõrgad metaboliseerijad või kes on CYP2D6 keskmised, ulatuslikud või ülikiired metaboliseerijad ja võtavad CYP3A indutseerijaid, osaleb pitolisandi biotransformatsioonis CYP3A olulisel määral ja CYP2D6 väiksemal määral.

Pitolisandi metabolismi mõjutavad ravimid

- CYP2D6 inhibiitorid

CYP2D6 inhibiitorid mõjutavad tõenäoliselt pitolisandi farmakokineetikat isikutel, kes on CYP2D6 keskmised metaboliseerijad, ulatuslikud metaboliseerijad või ülikiired metaboliseerijad ja kes ei kasuta CYP3A indutseerijaid, kuid mitte isikutel, kes on CYP2D6 nõrgad metaboliseerijad või keskmised, ulatuslikud metaboliseerijad või CYP2D6 ülikiired metaboliseerijad, kes manustavad CYP3A indutseerijaid. Kombinatsioonravi ajal võib osutada vajalikuks annuse kohandamine olenevalt individuaalsest reaktsioonist ja taluvusest.

Pitolisandi manustamine koos paroksetiiniga suurendab oluliselt pitolisandi keskmist C_{max}-i ja AUC_{0-72 h} suhet – vastavalt 1,5 ja 2 korda. Arvestades pitolisandi ekspositsiooni kahekordset suurenemist tuleb olla ettevaatlik selle manustamisel koos CYP2D6 inhibiitoritega (nt paroksetiin, fluoksetiin, venlafaksiin, duloksetiin, bupropioon, kinidiin, terbinafiin, tsinakaltseet).

- Ensüümide indutseerijad

CYP3A indutseerijad mõjutavad suure tõenäosusega pitolisandi farmakokineetikat CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel ja CYP2D6 ülikiiretel metaboliseerijatel ning nende mõju nendes populatsioonides pole praegu teada. Kui neid kahte toimeainet kombineeritakse, tuleb patsienti kliiniliselt jälgida ja

võimalik, et kombinatsioonravi ajaks ja indutseerijaga ravimise lõpetamise järgseks nädalaks ka annust kohandada.

Pitolisandi manustamine koos korduvate rifampitsiini annustega vähendab oluliselt pitolisandi keskmist C_{max} -i ja AUC suhet – vastavalt 0,6- ja 0,5-kordselt. Seega tuleb olla ettevaatlik pitolisandi manustamisel koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin). Kui kasutada pitolisanti koos liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürdiga, tuleb viimase tugeva CYP3A4 indutseeriva toime tõttu olla ettevaatlik.

- CYP3A4 inhibiitorid

CYP3A inhibiitorid mõjutavad tõenäoliselt pitolisandi farmakokineetikat CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel ja nende toime selles populatsioonis ei ole praegu teada.

Tervetel vabatahtlikel hinnati pitolisandi manustamist koos greibimahla ja itrakonooliga. Nendest kombinatsioonidest ei ilmnunud kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi farmakokineetilisi koostoimeid. Biotransformatsiooni raja põhjal tuleb siiski kliirensi olulise vähenemise ja ekspositsiooni suurenemise tõttu olla ettevaatlik patsientide suhtes, kes on CYP2D6 nõrgad metaboliseerijad.

- Muu

Kliinilises korduvate annustega uuringus vähendab pitolisandi ja probenetsiidi kombinatsioon pitolisandi AUC-d umbes 0,7 korda. Põhimehhanism pole teada. Kombinatsioonravi ajal võib osutada vajalikuks annuse kohandamine olenevalt individuaalsest vastusest ja taluvusest.

Ravimpreparaadid, mille metabolismi võib pitolisant mõjutada

- CYP3A4 ja CYP2B6 substraadid

Kliiniline induktsiooniuring näitas, et pitolisant on nõrk CYP3A indutseerija (midasolaami ekspositsiooni 0,2-kordne vähenemine). Seepärast tuleb vältida pitolisandi kombineerimist CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt immunosupressandid, dotsetakseel, kinaasi inhibiitorid, tsisapriid, pimosiid, halofantriin) (vt lõik 4.4). Koos teiste CYP3A4, CYP2C (nt repagliniid, fenütoiin, varfariin), P-gp (nt dabigatraan, digoksiin) ja UGT (nt morfiin, paratsetamool, irinotekaan) substraatidega manustamisel tuleb ettevaatuse mõttes nende efektiivsust kliiniliselt jälgida.

Pitolisant võib vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ekspositsiooni ja tuleb kasutada täiendavat usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

- OCT1 substraadid

In vitro andmete põhjal võib pitolisant olla kliiniliselt oluline OCT1 inhibiitor ja OCT1 substraatidega (nt metformiin) võib esineda kliiniliselt olulist interaktsiooni.

Kuigi selle toime kliinilist tähtsust ei ole välja selgitatud, on pitolisandi manustamisel koos OCT1 substraadiga (nt metformiin (bigunaiidid)) soovitatav ettevaatus (vt lõik 5.2).

- Muu

Tervetel vabatahtlikel hinnati terapeutilistes annustes pitolisandi kombinatsiooni modafiniili või naatriumoksübaadiga. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ravimite koostoimeid modafiniili ega naatriumoksübaadiga ei ilmnunud ja pitolisandi samaaegsel manustamisel koos nende OSA sümptomite tavapäraste ravimitega ei ole vajalik annuse kohandamine.

Pitolisant vähendab olansapiini ekspositsiooni 0,3 korda.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt kuni 21 päeva pärast ravi lõppu (pitolisandi ja selle metaboliitide poolväärtusaegade alusel) kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Pitolisant

ja selle metaboliidid võivad vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusust. Seetõttu peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama tõhusat alternatiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Pitolisandi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal või need puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust, sealhulgas teratogeensust. Rottidel on täheldatud, et pitolisant ja selle metaboliidid läbivad platsenta (vt lõik 5.3).

Pitolisanti ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu on suurem kui võimalik risk lootele.

Imetamine

Loomkatsete andmed on näidanud, et pitolisant ja selle metaboliidid erituvad piima. Seetõttu on ravi ajal pitolisandiga rinnaga toitmine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsetes täheldati mõju seemnerakkude parameetritele, mis ei mõjutanud oluliselt isasloomade sigivust ega ravitud emasloomadel elusloodete osakaalu vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele

Pitolisant mõjutab vähesel määral autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ebanormaalse unisuse all kannatavatele patsientidele, kes võtavad pitolisanti, tuleb öelda, et nende ärkvelolekutase ei pruugi normaliseeruda. Päevase liigunisuse all kannatavatel patsientidel, sealhulgas neil, kes võtavad pitolisanti, tuleb unisusastet sageli uuesti hinnata ja vajaduse korral anda nõu, et nad väldiksid autojuhtimist või mis tahes muud potentsiaalselt ohtlikku tegevust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on peavalu 12,4%, unetus (kõik tüübid) 8,9%, iiveldus 3,3%, ärevus 2,2%, kõhuvalu 2,8%, peapööritus 1,7% ja kõhulahtisus 1%.

Kõrvaltoimete tabel

Pitolisandi kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on loetletud MedDRA eelistermineid kasutades organsüsteemide klasside kaupa ja liigitatud sageduse järgi; sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$); igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed nimetatud raskusastme vähenemise järjekorras.

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid			Vöötohatis Ülemiste hingamisteede viirusnakkus
Vere ja lümfisüsteemi häired			Alaniinaminotransferaasi tõus Vere kolesteroolisisalduse tõus

			Vererõhu tõus Vere triglütseriidide sisaldus tõus Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine Transaminaaside tõus
Ainevahetus- ja toitumishäired			Alkoholitalumatus Söögiisu suurenemine Hüpoplükeemia Kehakaalu vähenemine Kehakaalu suurenemine
Psühhiaatrilised häired		Unetus (kõik tüübid) Ärevushäired Unehäired	Segasus Depressioon ja meeleolu häired Hirm Ärrituvus Erutuvushäired Libiido häired Paanikahood Võõrutussündroom
Närvisüsteemi häired	Peavalu		Une ööpäevarütmi häired Pearinglus Düsgeusia Psühhomotoorne hüperaktiivsus Migreen Unehälvatus Hüpotoonia
Silma kahjustused			Kuiva silma sündroom Fotofoobia
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo	Tinnitus
Südame häired			Atrioventrikulaarse blokaadi esimene aste Südamepekslemine Tahhükardia Ventriculaarsed ekstrasüstolid QT-intervalli pikenemine EKG-l Südame suurenenud löögisagedus
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Haigutamine Kõha Õine düspnoe
Seedetrakti häired		Iiveldus/oksendamine Kõhuvalu ja ebamugavustunne Kõhulahtisus	Kõhukinnisus Suukuivus Enterokoliit Väljaheidete värvi muutused Seedetrakti häired Hingeõhu lõhn

			Flatulents Pärasoole verejooks Hüpersalivatsioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve Hüperhidroos Sügelus Erüteem Külm higi Öine higistamine Päikese dermatiit
Lihaste, luustikuja sidekoe kahjustused			Ebamugavustunne jäseses Lihasspasmid Müalgia Artralgia Kõõlusepõletik
Neerude ja kuseteede häired			Pollakisuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Valu ja ebamugavustunne	Asteenia Püreksia Janu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Peavalu ja unetus

OSA näidustuse kliiniliste uuringute käigus on teatatud peavalu ja unetuse episoodide (12,4% ja 8,9%) sagedamini naistel (peavalu ja unetus) ja eakatel (unetus) patsientidel. Enamik nimetatud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad (vt lõik 4.2). Annust tuleb vastavalt kohandada.

Maohäired

Kliiniliste uuringute ajal on 3,5%-l pitolisanti saanud patsientidest teatatud ülihappesusest tingitud maohäiretest. Naistel on täheldatud iivelduse suuremat esinemissagedust. Need toimed olid peamiselt kerged kuni mõõdukad. Kui maovaevused püsivad, võib alustada korrigeerivat ravi prootonpumba inhibiitoritega.

Madala / normaalse kehamassiindeksiga (KMI) (< 25) patsiendid

Madala / normaalse KMI-ga patsientidel on sagedamini täheldatud peavalu, unetust, iiveldust ja ärevust. Annust tuleb vastavalt kohandada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Pitolisandi üleannustamise sümptomid võivad olla peavalu, unetus, ärrituvus, iiveldus ja kõhuvalu.

Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav haiglaravi ja eluliste funktsioonide jälgimine. Antidooti ei ole kindlaks tehtud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX11.

Toimemehhanism

Pitolisant on suukaudne tugev selektiivne histamiin H₃-retseptorite antagonist/pöördagonist, mis suurendab aju histaminergiliste neuronite (peamine närviimpulsside juhtesüsteem, millel on ulatuslikud projektsioonid kogu ajus) aktiivsust histamiini autoretseptorite blokeerimise teel. Pitolisant reguleerib ka erinevaid neurotransmitterite süsteeme, suurendades atsetüülkoliini, noradrenaliini ja dopamiini vabanemist ajus.

Kliiniline efektiivsus

Pitolisandi efektiivsust obstruktiivset uneapnoed (OSA) põdeva patsiendi päevase liigunisuse (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) ravis on uuritud kahes keskses kliinilises uuringus: HAROSA I ja HAROSA II.

Uuringus HAROSA I uuriti pitolisandi efektiivsust ja ohutust obstruktiivse uneapnoe sündroomiga (OSA) patsientide liigse päevase unisuse ravis, keda raviti pideva positiivse hingamisteede rõhuga (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP), kuid kes kaebasid siiski liigse päevase unisuse üle. See oli 12-nädalase topeltpimedas faasiga prospektiivne, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring pitolisant *versus* platseebo. Analüüsiti 244 patsienti (183 pitolisanti, 61 platseebot), 83% mehed, keskmiselt 53-aastased, 12% üle 65 aastased. Patsientidel oli päevane liigunisus (Epworthi uneskaala [Epworth Sleepiness Scale, ESS] skoor suurem või võrdne 12) ja neile tehti nCPAP-ravi minimaalselt 3 kuud ning nad kaebasid endiselt päevase liigunisuse üle, hoolimata varem tehtud jõupingutustest tõhusa nCPAP-i saavutamiseks.

Esmane efektiivsuse muutuja oli Epworthi skaala skoori (ESS-i) muutus algväärtuse ja ravilõpu väärtuse vahel. Topeltpimedas faasis oli maksimaalne ettenähtud annus 18 mg 79,8%-l aktiivset ravi patsientidel ja 88,5%-l platseebogrupi patsientidel. Maksimaalne annus saavutatakse pärast kolmenädalast tiitrimist, alustades 4,5 mg-st.

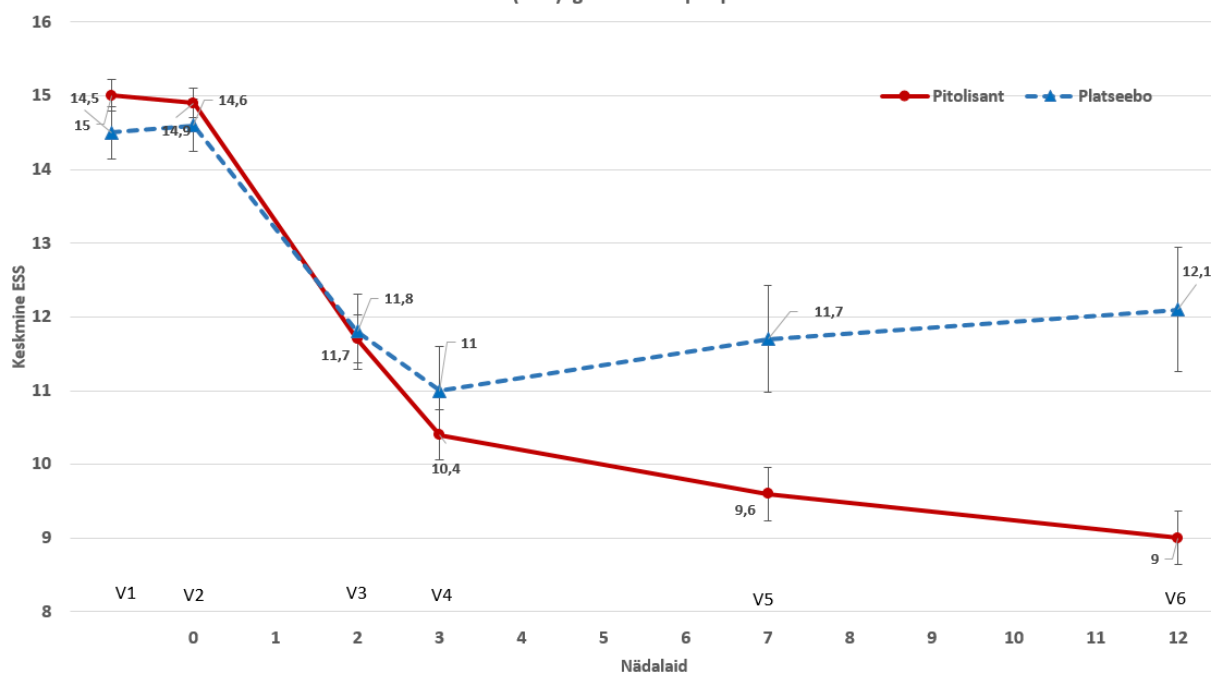
12-nädalase topeltpimedas-ravi järel teatati ESS-i olulisest paranemisest pitolisandi kasutamisel võrreldes platseeboga (tabel 1).

Tabel 1. Efektiivsuse tulemuste ülevaade pärast 12 nädalat HAROSA I uuringus

Parameetrid	Ravirühm (n)	Algväärtus (tasemel V2)	Lõppskoor (tasemel V6)	Muutus	Erinevus platseebost 95% CI	P-väärtus
ESS (SD)	Platseebo (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		

Joonis 1 Muutused Epworthi unisuse skaala (ESS) skooris uuringus P09-08 Topeltpime faas – Ravikavatsuslik populatsioon (N = 244)

Keskmine ESS (\pm SE) igal visiidil topeltpimedas faasis



Uuringus HAROSA II uuriti pitolisandi efektiivsust ja ohutust päevase liigunisuse ravis obstruktiivse uneapnoe sündroomiga (OSA) patsientidel, kes keeldusid pidevast positiivse hingamisteede rõhu (CPAP) ravist. See oli 12-nädalase topeltpimedas faasiga prospektiivne, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime uuring, kus pitolisanti võrreldi platseeboga, millele järgnes 40-nädalane avatud pikendatud faas. Analüüsiti 268 patsienti (201 pitolisanti, 67 platseebot), 75% mehed, keskmiselt 52-aastased, 12% üle 65-aastased. Patsientide Epworthi unisuse skaala [ESS] skoor oli suurem või võrdne 12-ga ning nad keeldusid nCPAP-ravist ja kaebasid endiselt päevase liigunisuse üle.

Esmane efektiivsuse muutuja oli Epworthi skaala skoori (ESS-i) algväärtuse ja ravilõpu vaheline muutus. Topeltpimedas faasis oli maksimaalne ettenähtud annus 18 mg 82,5%-l aktiivravi saanud patsientidel ja 86,6%-l platseebogrupi patsientidel.

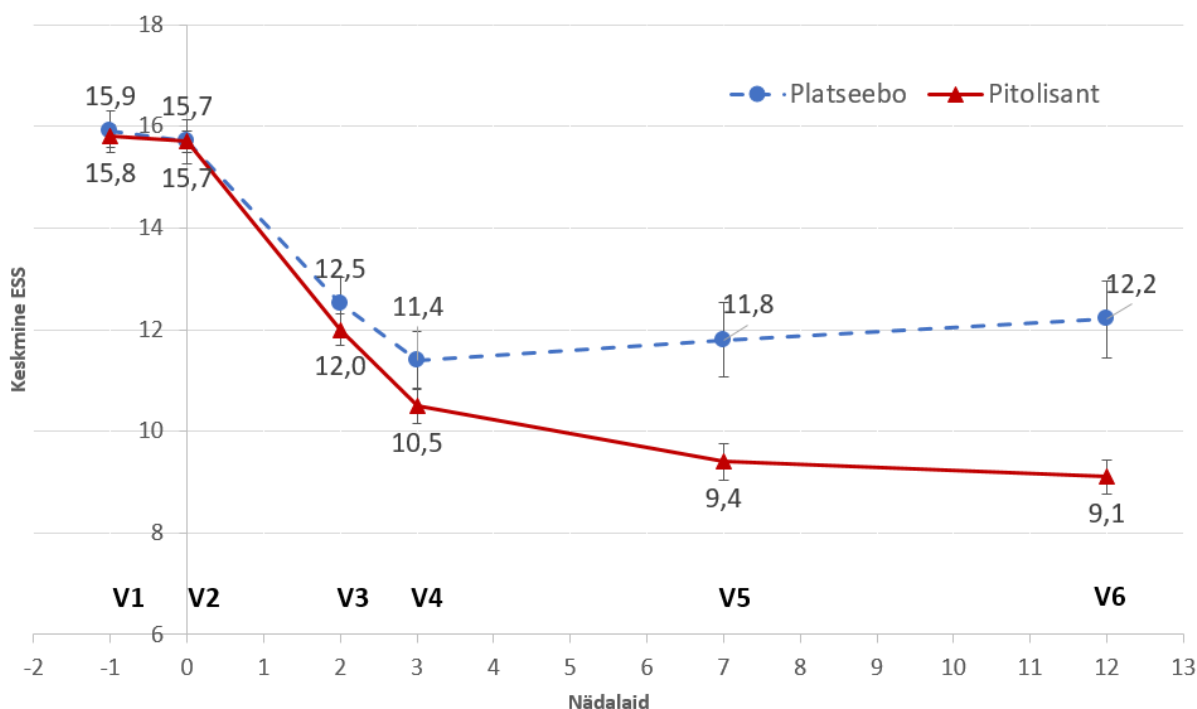
12-nädalase topeltpimedas faasi järel teatati ESS-i märkimisväärsest paranemisest pitolisandi kasutamisel võrreldes platseeboga (ANCOVA mudel, mis kohandas ESS-i ja KMI V2 ja uuringukeskust juhusliku efektina) (tabel 2).

Tabel 2. Efektiivsuse tulemuste ülevaade pärast 12-nädalat HAROSA I uuringus

Parameetrid	Ravirühm (n)	Algväärtus (tasemel V2)	Lõppskoor (tasemel V6)	Muutus	Erinevus platseebost 95% CI	P-väärtus
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		

**Joonis 2 Muutused Epworthi unisuse skaala (ESS) skooris uuringus P09-09
Topeltpime faas – Ravikavatsuslik populatsioon (N = 268)**

Keskmine ESS (\pm SE) igal visiidil topeltpimedas faasis



Laiendatud analüüsis võrreldi ja kombineeriti kahte HAROSA uuringut, mis pitolisandiga näitasid peamiste parameetrite (ESS, OSleR test, Pichoti väsimusskaala ja CGI) märkimisväärset paranemist võrreldes platseeboga.

Tabel 3. Peamised efektiivsuse tulemused koondanalüüsis uuringutes HAROSA I – HAROSA II

	Keskmine	95% CI	p
OSleR-i katse ⁽¹⁾	1,18	-1,02; 1,35	P = 0,022
Pichoti väsimuse skaala ⁽²⁾	-1,27	-2,30; -0,23	P = 0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84; -0,47	P < 0,001

1) keskmine suhe pitolisant/platseebo

2) ravitoime

3) erinevus pitolisant-platseeboga

Avatud uuringu andmed

Topeltpimedas 12-nädalases HAROSA I ja HAROSA II uuringus osalenud patsiendid said osaleda 40-nädalases avatud uuringus. Avatud faasi esmane eesmärk oli pitolisandi kuni 18 mg ööpäevas manustamise pikaajaline ohutus ja efektiivsus. Pimendatud, platseebokontrolliga uuringutega ei ole pitolisandi toime püsimist EDS-is OSA-ga patsientidel tõestatud. Uuringu HAROSA I puhul katkestas avatud uuringufaasis uuringus osalemise kokku 1,5% patsientidest efektiivsuse puudumise tõttu ja 4,0% patsientidest kõrvaltoimete tõttu. Uuringu HAROSA I puhul katkestas avatud uuringufaasis uuringus osalemise kokku 1,3% patsientidest efektiivsuse puudumise tõttu ja 2,5% patsientidest kõrvaltoimete tõttu.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ozawade'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta obstruktiivse uneapnoe (OSA) näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ekspositsiooni pitolisandile tervetel vabatahtlikel hinnati uuringutes, mis hõlmasid rohkem kui 200 osalejat, kes said pitolisanti kuni 216 mg üksikannusena ja kuni 28 päeva jooksul.

Imendumine

Pitolisant imendub hästi ja kiiresti, kontsentratsioon maksimum plasmast saabub ligikaudu kolm tundi pärast manustamist. Terapeutilise annusega (18 mg) tasakaalukontsentratsioonil (geomeetriline keskmine, CV%) on C_{max} ja AUC vastavalt 35,5 ng/ml (59,2%) ja 378 ng/h/ml (86,3%).

Korduval manustamisel saavutatakse tasakaalukontsentratsioon pärast 5-6 manustamispäeva, selle tagajärjel suureneb seerumikontsentratsioon ligikaudu 2 korda. Isikutevaheline varieeruvus on üsna kõrge (Geom CV% 59,2 ja vastavalt 86,3 C_{max} ning AUC_{0-24h}); mõnel vabatahtlikul oli tähelepanuväärselt kõrge profiil (taluvuse probleemideta).

Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta pitolisandi farmakokineetikat.

Jaotumine

Pitolisant seondub ulatuslikult seerumi valkudega (> 91,4-95,2%) ja jaotub erütrotsüütide ja plasma vahel ligikaudu võrdselt.

Pitolisant on laialt levinud, näiv jaotusruumala on 5-10 l/kg.

Biotransformatsioon

Pitolisandi metabolismi inimesel on hästi kirjeldatud ja kujutab endast peamist elimineerimisviisi. Peamised mittekonjugeeritud metaboliidid on pitolisandi lõhustatud vormid, millest tekivad mitteaktiivsed peamised karboksüülhappe metaboliidid, nendest kolm on peamised ja viis on vähesemal määral erinevates kohtades hüdroksüülitud/N-oksiidi derivaadid, mida leidub uriinis ja seerumis. Kombineerides *in vitro* määratud ensüümide osakaalu massitasakaalu uuringus tuvastatud peamiste metaboliitide ekspositsiooniga, on CYP ensüümide hinnanguline üldine osalus pitolisandi metabolismis 60% CYP2D6 ja ~ 30% CYP3A4/3A5 korral, kui CYP2D6 fenotüüp on ekstensiivne metaboliseerija. Tuvastati mitu konjugeeritud metaboliiti, peamised (mitteaktiivsed) on pitolisandi karboksüülhappe metaboliidi kaks konjugaati glütsiiniga ja küllastumatu monohüdroksüüpitolisandi ketoonmetaboliidi glükuroniid.

Inhibeerimine/indutseerimine

Pitolisant ja selle peamised metaboliidid kontsentratsioonis kuni 13,3 μM , mis on märgatavalt suurem terapeutiliste annustega saavutatavast, ei pärsi oluliselt tsütokroomide CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ega CYP3A4 ja uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside isovormide UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 aktiivsust maksa mikrosoomidel. Pitolisant on CYP2D6 mõõduka tugevusega inhibiitor ($IC_{50} = 2,6 \mu\text{M}$).

In vitro andmete põhjal võivad nii terapeutilises kontsentratsioonis pitolisant kui ka selle peamised metaboliidid indukseerida CYP3A4 ja CYP2B6 ning ekstrapoleeritud andmete alusel ka CYP2C, UGT-sid ja P-glükoproteiini. CYP3A4 ja CYP2B6 mudeli substraate midasolaami ja bupropiooni kasutades viidi läbi kliiniline uuring pitolisandi toime hindamiseks ensüümidele CYP3A4 ja CYP2B6. Pitolisant ei mõjuta bupropiooni farmakokineetikat ega ole seetõttu CYP2B6 või CYP1A2 indukseerija ja seda tuleks kliiniliselt olulise kontsentratsiooni korral lugeda piiripealseks/nõrgaks indukseerijaks.

In vitro uuringute andmed viitavad, et pitolisant ei ole inimese P-glükoproteiini ega rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat ega inhibiitor. Pitolisant ei ole OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Kontrollitud kontsentratsioonides ei inhibeeri pitolisant oluliselt OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ega MATE2K-d. Kontsentratsioonis 1,33 μM inhibeeri pitolisant rohkem kui 50% orgaaniliste katioonide transporteritest OCT1 (*organic cation transporters 1*), pitolisandi ekstrapoleeritud IC_{50} on 0,795 μM (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pitolisandi poolväärtusaeg plasmast on 10-12 tundi. Eritumine toimub peamiselt uriiniga (ligikaudu 90%) farmakoloogiliselt inaktiivse- mittekonjugeeritud ning glütsiiniga ja glükuroniidiga konjugeeritud metaboliitidena. Väike osa (2,3%) eraldus roojaga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ristuva uuringu üheannuseliste andmete analüüs näitab, et pitolisandi ekspositsioon suureneb proportsionaalselt pitolisandi annuste vahemikus 18 kuni 216 mg, kuid veidi rohkem kui annusega proportsionaalselt kliinilises annusevahemikus 4,5 kuni 18 mg.

Patsientide erirühmad

Pitolisandi kliiniliselt oluliste farmakokineetiliste erinevuste esinemine ei ole tõenäoliselt seotud patsiendi sooga.

Pitolisanti ei ole uuritud rasvunud patsientide populatsioonis, kelle KMI on $> 40 \text{ kg/m}^2$.

Eakad

Pitolisandi farmakokineetika 68-80-aastastel patsientidel ei erine nooremate (18-45-aastaste) patsientide omast. Üle 80-aastastel patsientidel ilmnesid kineetikas väikesed, kliiniliselt ebaolulised muutused. Andmed eakate kohta on piiratud. Seetõttu tuleb eakate annuseid kohandada vastavalt nende neeru-/maksafunktsioonile (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (kroonilise neeruhaiguse rahvusvahelise klassifikatsiooni järgi 2. kuni 4. aste, st kreatiniini kliirens 15-89 ml/min) kaldusid C_{\max} ja AUC olema 2,5 korda suuremad (vt lõik 4.2). Põhimehhanism pole teada.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel suurenes AUC 1,4 korda, samas kui C_{\max} jäi muutumatuks võrreldes normaalsete tervete vabatahtlikega.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) oli AUC suurenenud 2,4 korda ja C_{\max} jäi muutumatuks (vt lõik 4.2). Pitolisandi farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel pärast korduvat manustamist ei ole veel hinnatud.

Rass

Kõik uuringud on läbi viidud peamiselt heledanahalistel (heledanahalised = 270; mustanahalised = 38; asiaadid = 20; muud = 3). Taotleja esitatud andmete põhjal näib ekspositsioon eri rasside vahel olevat sarnane.

CYP2D6 fenotüübid ja CYP3A polümorfism

Kokkupuude pitolisandiga oli suurem CYP2D6 nõrkadel metaboliseerijatel pärast ühekordset annust ja tasakaalukontsentratsiooni korral; C_{\max} ja $AUC_{(0-\text{tau})}$ olid 1. päeval ligikaudu 2,7 ja 3,2 korda suuremad ning 7. päeval 2,1 ja 2,4 korda suuremad. Seerumi pitolisandi poolväärtusaeg oli CYP2D6 aeglastel metaboliseerijatel pikem kui ulatuslikel metaboliseerijatel.

Isikutel, kes on CYP2D6 keskmised, ulatuslikud (normaalsed) või ülikiired metaboliseerijad ja kellel CYP2D6 on pitolisandi biotransformatsioonil peamiseks ensüümiks, kaasatakse CYP3A-d vähemal määral. On vähe tõenäoline, et CYP3A4 ja CYP3A5 geneetilised polümorfismid avaldavad olulist mõju pitolisandi farmakokineetikale.

Nendel isikutel mõjutavad CYP2D6 inhibiitorid pitolisandi farmakokineetikat, mitte CYP3A inhibiitorid. Isikutel, kes on CYP2D6 ülikiired metaboliseerijad, võivad CYP3A indutseerijad viia pitolisandi veelgi kiiremale elimineerumisele ja vähendada ekspositsioone võrreldes teiste alarühmadega. Selle tulemuseks võivad olla terapeutilisest kontsentratsioonist väiksemad ekspositsioonid.

Isikutel, kes võtavad CYP3A indutseerijaid ja on CYP2D6 nõrgad metaboliseerijad või kes on CYP2D6 keskmised, ulatuslikud või ülikiired metaboliseerijad, osaleb CYP3A pitolisandi biotransformatsioonis olulisel määral ja CYP2D6 väiksemal määral. Ainult nendel tingimustel võivad CYP3A4 ja 3A5 geneetilised polümorfismid avaldada olulist mõju pitolisandi farmakokineetikale. Isikutel, kes on CYP2D6 halvad metaboliseerijad, mõjutavad CYP3A inhibiitorid ja indutseerijad pitolisandi ja CYP2D6 inhibiitorite farmakokineetikat palju väiksemal määral. Isikutel, kes võtavad CYP3A indutseerijaid ja kes on CYP2D6 keskmised, ulatuslikud või ülikiired metaboliseerijad, põhjustab CYP3A inhibiitor CYP3A osalemise vähenemist üldises ainevahetuses. Siiski on

kokkupuude tõenäoliselt sarnane ekspositsiooniga isikutel, kes ei kasuta CYP3A indutseerijaid. Seega ei mõjuta selles alampopulatsioonis CYP3A inhibeerimine tõenäoliselt pitolisandi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel on T_{max} -i ajal esinenud mööduvaid ja pöörduvaid krampiepisooide, mis võivad olla tingitud metaboliidist, mida tekib suures koguses sellel liigil, kuid mitte inimestel. Ahvidel tekkisid suurimate annustega mööduvad kesknärvisüsteemiga seotud kliinilised nähud, sealhulgas oksendamine, treemor ja krampid. Suurimate annuste kasutamisel ilmsid rottidel mõnedes organites (maks, kaksteistsõrmiksool, harknääre, neerupealised ja kopsud) vähesed histopatoloogilised muutused.

Koertel blokeeris pitolisant terapeutilist kontsentratsiooni ületava IC_{50} juures hERG kanali ja põhjustas QTc vähese pikenemise.

Prekliinilistes uuringutes tehti ravimi sõltuvus- ja kuritarvituspotentsiaali hindamiseks uuringud hiirtel, rottidel ja ahvidel. Ravimitolerantsuse, sõltuvuse ja isemanustamise uuringute põhjal ei saa siiski kindlaid järeldusi teha.

Pitolisant ei olnud genotoksiline ega kantserogeenne.

Pitolisandi teratogeenset toimet täheldati emasloomale toksiliste annuste juures (rottidel ja küülikutel teratogeensuse ohutuspiirid vastavalt 7,3 ja 2,6). Suurtes annustes kutsus pitolisant esile seemnerakkude morfoloogilised muutused ja vähendas nende motiilsust ilma olulise mõjuta isasrottide fertiilsusindeksile. Emasrottidel vähendas pitolisant elusloodete protsenti ja suurendas pesastumisjärgset tiinuste katkemise sagedust (ohutuspiir 2,3). See põhjustas sünnijärgse arengu peetumist (ohutuspiir 2,3).

On täheldatud, et pitolisant ja selle metaboliidid läbivad loomadel platsentaarbarjääri ja erituvad rinnapiimaga.

Juveniilse toksilisuse uuringud

Rottide juveniilse toksilisuse uuringud näitasid, et pitolisandi manustamine suurtes annustes põhjustas annusest sõltuvat suuremat ja krampiepisooide, mille põhjus võib olla suur metaboliidi kogus, mis on omane rottidele, kuid mitte inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)
Krosповидоон tüüp A (E 1202)
Talk (E 553b)
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551)

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (E 1203)
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool 3350 (E 1521)
Talk (E 553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel võltsimis- ja lastekindla, keeratava ja niiskust imavat ainet (silikageel) sisaldava polüpropüleenist korgiga.

Ozawade 4,5 mg

Saadaval pakendites, milles on 1 pudel 30 tabletiga või 1 pudel 90 tabletiga.

Ozawade 18 mg

Saadaval pakendites, milles on 1 pudel 30 tabletiga või 1 pudel 90 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bioprojet Pharma

9, rue Rameau

75002 Paris

Prantsusmaa

Tel: +33 (0) 147 036 633

Faks: +33 (0) 147 036 630

E-post: contact@bioprojet.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1546/001

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

EU/1/21/1546/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVA(D) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Ozawade 18 mg

Inpharmasci
ZI nr 2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Prantsusmaa

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt Lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskava ja mis tahes järgmiste ajakohastatud riskijuhtimiskavade kohaselt.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ozawade 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pitolisant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks polümeerikattega tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 4,45 mg pitolisandile.

3. ABIAINETED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS SELLE KOHTA, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST
VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. MUUD ERIHOIATUSED (VAJADUSE KORRAL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ozawade 4,5 mg

17. UNIKAALNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

2D-vöötkood, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. UNIKAALNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ozawade 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pitolisant
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 tabletti
90 tabletti

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ozawade 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid
pitolisant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks polümeerikattega tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

3. ABIAINETED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS SELLE KOHTA, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST
VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. MUUD ERIHOIATUSED (VAJADUSE KORRAL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

exp

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ozawade 18 mg

17. UNIKAALNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

2D-vöötkood, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. UNIKAALNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ozawade 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pitolisant
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 tabletti
90 tabletti

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ozawade 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Ozawade 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid pitolisant

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ozawade ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ozawade võtmist
3. Kuidas Ozawade't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ozawade't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ozawade ja milleks seda kasutatakse

Ozawade on ravim, sisaldab toimeainena pitolisanti.

Ozawade't kasutatakse obstruktiivse uneapnoega täiskasvanutel päevase liigunisuse raviks. Seda kasutatakse siis, kui unisus tekib hoolimata pidevast ravist positiivse hingamisteede rõhuga (*continuous positive airway pressure*, CPAP), või patsientidel, kes ei talu CPAP-i.

Obstruktiivne uneapnoe on seisund, mis põhjustab une ajal hingamise peatumise vähemalt 10 sekundiks. See võib põhjustada liigset päevast unisust ja kalduvust sobimatus olukorras ootamatult uinuda (unesööstud).

Toimeaine pitolisant kinnitub ajus rakkude retseptoritele (sihtmärgid), mis osalevad erksuse stimuleerimises. See toime aitab vähendada päevast unisust ja väsimust.

2. Mida on vaja teada enne Ozawade võtmist

Ozawade't ei tohi võtta

- Kui olete pitolisandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on rasked maksaprobleemid, sest pitolisandi lammutamine toimub tavaliselt maksas ja patsientidel, kelle maksatalitus on tunduvalt halvenenud, võib ravim organismis kuhjuda.
- Kui toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ozawade võtmist pidage nõu oma arstiga, kui midagi alljärgnevast kehtib teie kohta:

- teil on kunagi olnud ärevust või depressiooni koos enesetapumõtetega;
- teil on probleeme maksaga, võite vajada annuse kohandamist;
- teil on maohaavand või võtate ravimeid, mis võivad magu ärritada (nt põletikuvastased ravimid), sest Ozawade'ga seoses on teatatud mao ärritusnähtudest;

- olete väga ülekaaluline või alakaaluline, sest teie kaal võib Ozawade võtmise ajal suurenda või väheneda;
- teil on südameprobleemid. Ozawade võtmise ajal peab teie arst teie südant regulaarselt kontrollima;
- teil on raske epilepsia.

Kui miski loetelust kehtib teie kohta, pidage enne Ozawade võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Ozawade ei asenda teie obstruktiivne uneapnoe esmast ravi, näiteks CPAP-i. Peate jätkama sellist ravi ka Ozawade võtmise ajal.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ega noorukid ei tohi Ozawade't võtta.

Muud ravimid ja Ozawade

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Ozawade võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teised ravimid võivad mõjutada Ozawade toimet. Arst võib pidada vajalikuks teie annuseid muuta.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- antidepressandid, näiteks klomipramiin, duloksetiin, fluoksetiin, imipramiin, mirtasapiin, paroksetiin ja venlafaksiin
- bupropioon, mida kasutatakse kas antidepressandi või eesmärgiga aidata suitsetamisest loobuda
- allergiaravimid, mida nimetatakse antihistamiinikumideks, näiteks feniramiinmaleaat, kloorfeniramiin, difenüdramiin, prometasiin, mepüramiin, doksüülamiin
- rifampitsiin – antibiootikum, mida kasutatakse tuberkuloosi ja mõnede teiste infektsioonide raviks
- epilepsiaravimid (krampide ennetamiseks), näiteks karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin
- südameravimid, näiteks digoksiin ja kinidiin
- naistepuna (*Hypericum perforatum*), taimne ravim depressiooni vastu
- tsinakaltseet, mida kasutatakse kõrvalkilpnäärme häirete raviks
- terbinafiin, kasutatakse seeninfektsioonide raviks
- diabeediravimid, nagu metformiin ja repagliniid
- vähiravimid, nagu dotsetakseel ja irinotekaan
- tsisapriid, mida kasutatakse mao refluksi raviks
- pimosiid, mida kasutatakse teatud vaimsete häirete raviks
- halofantriin, mida kasutatakse malaaria raviks
- efavirens, viirusevastane ravim HIV-nakkuse raviks
- morfiin, kasutatakse tugeva valu raviks
- paratsetamool, kasutatakse valu raviks
- antikoagulandid (ravimid, mis takistavad verehüüvete teket), nagu dabigatraan ja varfariin
- probenetsiid, mida kasutatakse podagra raviks
- ravimid valu, põletiku ja palaviku raviks, näiteks atsetüülsalitsüülhape (aspiriin), diklofenak, ibuprofeen, meloksikaam ja naprokseen
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (rasestumisvastased ravimid), vt ka allpool lõiku „Rasedus“.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi Ozawade't võtta, väljaarvatud juhul kui te koos arstiga otsustate, et teil on vaja seda võtta. Raseduse ajal Osawade kasutamisega seotud riskide kohta ei ole piisavalt teavet. Kui olete naine, peate Ozawade-ravi ajal ja vähemalt 21 päeva pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit. Kuna Ozawade võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, tuleb kasutada mõnda teist tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ozawade võtmise ajal peate imetamise lõpetama. Loomadel eritub Ozawade piima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võite end tunda unisena ja teie keskendumisvõime võib halveneda. Teil tuleb olla ettevaatlik tähelepanu nõudvate tegevuste juures, näiteks auto juhtimine ja masinate käsitlemine. Rääkige oma arsti või apteekriga, kui te pole kindel, kuidas teie seisund mõjutab teie autojuhtimisvõimet.

3. Kuidas Ozawade't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaliselt alustatakse ravi annusega 4,5 mg üks kord ööpäevas ja kolme nädala jooksul suurendatakse annust järk-järgult, kuni leitakse kõige sobivam. Arst võib igal ajal teie annust suurendada või vähendada olenevalt sellest, kui hästi ravim toimib ja kui hästi te seda talute. Maksimaalne ööpäevane annus on 18 mg.

Võib kuluda mitu päeva enne, kui te hakkate tundma ravimi kasulikku toimet. Maksimaalset kasulikku toimet hakatakse tavaliselt tundma mõne nädala pärast.

Ärge muutke Ozawade annust iseseisvalt. Annust peab muutma ja teid seejärel jälgima arst.

Et saada annust 4,5 mg, võtke üks 4,5 mg tablett.

Et saada annust 9 mg, võtke kaks 4,5 mg tabletti.

Et saada annust 18 mg, võtke üks 18 mg tablett.

Võtke Ozawade't suu kaudu üks kord ööpäevas hommikusöögi ajal.

Ärge võtke Ozawade annust pärastlõunal, sest siis võivad teil tekkida uinumisraskused.

Kui võtate Ozawade't rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate liiga palju Ozawade tablette, võtke kohe ühendust lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga või teatage oma arstile või apteekrile. Teil võivad tekkida peavalud, kõhuvalu, iiveldus või ärrituvus. Teil võivad tekkida ka uinumisraskused. Võtke arsti juurde kaasa see infoleht ja järelejäänud tabletid.

Kui unustasite Ozawade't võtta

Kui unustasite oma ravimit võtta, võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui lõpetate Ozawade võtmise

Teil tuleb Ozawade't võtta nii kaua, kui arst on teile öelnud. Ärge lõpetage Ozawade võtmist järsku ja ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enamal kui 1 inimesel 10-st)

- Peavalu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Uinumisraskused, unehäired, ärevustunne
- Pööratud tunne (vertiigo)
- Vererõhu tõus
- Iiveldus, ebamugavustunne kõhus, kõhulahtisus
- Valu ja ebamugavus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Ülemiste hingamisteede viirusnakkus (tavaline külmetus), külmavillid
- Vereanalüüsides muutus, kõrvalekalded maksafunktsiooniga seotud vereanalüüsides, vererõhu tõus, kolesteroolitaseme tõus veres
- Alkoholitalumatus, suurenenud söögiisu, madal veresuhkru tase, kehakaalu muutus
- Ärrituvus, segasusseisund, hirm, paanikareaktsioon, muutunud või suurenenud seksuaalne huvi, masendustunne, närvilisus
- Tasakaalu kaotus, unerütmi häired, maitsetundlikkuse häired, liikumise ja liikumatuse ootamatud ja ettearvamatud faasid, migreen, unehalvatus, kehalise tegevuse võimekuse kaotus
- Kuiva silma sündroom, valgussälvatuste või hõljuvate objektide esinemine vaateväljas
- Helin või sumin kõrvas
- Korrapärase südamerütmi, südamepekslemine, kiire pulss, ebanormaalne pulss
- Kuumahood
- Haigutamine, köha, õised hingamisraskused
- Kõhukinnisus, suukuivus, seedetrakti häired, seedetrakti põletik, väljaheidete värvimuutus, lehkav hingeõhk, kõhupuhitus, rektaalne verejooks, liigne süljeeritus
- Nahakahjustused, näo sügelus, naha punetus, külm higi, liigne higistamine, öine higistamine, naha ebanormaalset suur tundlikkus päikesevalguse suhtes
- Käte ja jalgade ebamugavustunne, lihasspasmid, lihaskramplid, liigesevalu, kõõluste valu
- Sage urineerimine
- Väsimus (jõuetus), kuumustunne, janu

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) **kaudu**. Teatades aitate saada rohkem teavet ravimi ohutuse kohta.

5. Kuidas Ozawade't säilitada?

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbile pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ozawade sisaldab

Toimeaine on pitolisant.

Ozawade 4,5 mg tablett

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 4,45 mg pitolisandile.

Ozawade 18 mg tablett

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon, talk, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, polüvinüülalkohol, titaandioksiid, makrogool 3350.

Kuidas Ozawade välja näeb ja pakendi sisu

Ozawade 4,5 mg on valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 3,7 mm, mille ühel küljel on märgistus „5”.

Ozawade 18 mg on valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 7,5 mm, mille ühel küljel on märgistus „20”.

Ozawade on saadaval pudelis, milles on 30 tabletti või 90 tabletti.

Ozawade 4,5 mg: saadaval pakendites, milles on 1 pudel 30 tabletiga, või pakendites, milles on 1 pudel 90 tabletiga.

Ozawade 18 mg: saadaval pakendites, milles on 1 pudel 30 tabletiga, või pakendites, milles on 1 pudel 90 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Prantsusmaa

Tootja

Ozawade 18 mg

Inpharmasci
ZI nr 2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Prantsusmaa

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Bioprojet Benelux

Lietuva
Bioprojet Pharma

0032(0)78050202
info@bioprojet.be

България

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

Česká republika

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

Deutschland

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

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

Prantsusmaa

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Nederland

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Tärne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.