

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ozawade 4,5 mg filmom obložene tablete

Ozawade 18 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ozawade 4,5 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 4,45 mg pitolizanta.

Ozawade 18 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 17,8 mg pitolizanta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ozawade 4,5 mg filmom obložena tableta

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera 3,7 mm, s oznakom „5” na jednoj strani.

Ozawade 18 mg filmom obložena tableta

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera 7,5 mm, s oznakom „20” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ozawade je indiciran za poboljšanje budnosti i smanjenje prekomjerne dnevne pospanosti (engl. *excessive daytime sleepiness*, EDS) u odraslih bolesnika s opstruktivnom apnejom u snu (OAS) čiji EDS nije zadovoljavajuće liječen primarnom terapijom za OAS, kao što je kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP), ili koji tu terapiju nisu podnosili.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju OAS-a i kardiovaskularnog rizika. Bolest OAS potrebno je ponovno procijeniti svake godine.

Ozawade nije terapija za liječenje podležće opstrukcije dišnih putova u bolesnika s OAS-om. Primarnu terapiju za OAS treba održavati ili povremeno ponovno uvoditi u bolesnika koji ne podnose primarnu terapiju OAS-a.

Doziranje

Pitolizant je potrebno primjenjivati u najmanjoj učinkovitoj dozi, ovisno o odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, u skladu s režimom postupnog povećavanja doze, bez prekoračenja doze od 18 mg dnevno:

- 1. tjedan: početna doza od 4,5 mg (jedna tableta od 4,5 mg) dnevno
- 2. tjedan: doza se može povećati na 9 mg (dvije tablete od 4,5 mg) dnevno
- 3. tjedan: doza se može povećati na 18 mg (jedna tableta od 18 mg) dnevno ili smanjiti na 4,5 mg (jedna tableta od 4,5 mg) dnevno.

Doza se u svakom trenutku može smanjiti (sve do 4,5 mg dnevno) ili povećati (sve do 18 mg dnevno) u skladu s procjenom liječnika i odgovorom bolesnika.

Ukupnu dnevnu dozu treba primijeniti kao jednu dozu ujutro tijekom doručka.

Održavanje djelotvornosti

Budući da su podaci o dugoročnoj djelotvornosti ograničeni (vidjeti dio 5.1), liječnik mora redovito provjeravati kontinuitet djelotvornosti liječenja.

Posebne populacije

Starije osobe

Za starije osobe dostupni su ograničeni podaci. Stoga je dozu potrebno prilagoditi u skladu s njihovim individualnim odgovorom i podnošljivošću.

Zabilježena je veća stopa nesаницe u starijih osoba i doziranje je potrebno u skladu s tim prilagoditi (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), zbog očekivanog dužeg poluvijeka i veće izloženosti, u razdoblju titracije moraju biti dvotjedni koraci kod postupnog povećavanja doze umjesto jednotjednih koraka nakon početka liječenja, a prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre može se razmotriti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivošću (vidjeti dio 5.2).

Pitolizant je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Ozawade u pedijatrijskoj populaciji pri opstruktivnoj apneji u snu (OAS).

Fenotip CYP2D6 metabolizatora (ako je poznat)

U usporedbi s opsežnim CYP2D6 metabolizatorima, zabilježena je veća sistemska izloženost (do 3 puta) u sporih CYP2D6 metabolizatora, a manja izloženost (za 0,8 puta) zabilježena je u ultrabrzih CYP2D6 metabolizatora. Nisu zabilježene razlike u sistemskoj izloženosti između opsežnih i intermedijarnih CYP2D6 metabolizatora.

U rasporedu titracije na višu dozu, pri povećanju doze treba uzeti u obzir veću izloženost u sporih CYP2D6 metabolizatora, pa se u bolesnika s poznatim genotipom sporog CYP2D6 metabolizatora prilagodba doze može razmotriti ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivošću (vidjeti dio 5.2). Osim toga, zasad nije moguće dati preporuke o doziranju za ultrabrze CYP2D6 metabolizatore koji uzimaju induktor CYP3A jer još nije poznata farmakokinetika u toj podskupini populacije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Psihijatrijski poremećaji

Pitolizant treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi, kao što su teška anksioznost ili teška depresija s rizikom od suicidalne ideacije. U bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi liječenih pitolizantom zabilježene su suicidalne ideacije.

Oštećenje funkcije jetre

Pitolizant treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), a režim doziranja potrebno je prilagoditi u skladu s dijelom 4.2.

Gastrointestinalni poremećaji

Zabilježeni su želučani poremećaji uz primjenu pitolizanta, stoga ga treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa želučanim poremećajima povezanim s kiselinom (vidjeti dio 4.8) ili kad se primjenjuje istodobno s lijekovima koji nadražuju želudac, kao što su kortikosteroidi ili NSAID (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji prehrane

Pitolizant treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom pretilošću ili teškom anoreksijom (vidjeti dio 4.8). U slučaju značajne promjene težine, liječnik mora ponovno procijeniti liječenje.

Srčani poremećaji

U dva posebna ispitivanja QT intervala, supraterapijske doze pitolizanta (6 – 12 puta veće od terapijske doze, odnosno od 108 mg do 216 mg) proizvele su blago do umjereno produljenje QTc intervala (10 – 13 ms). Bolesnike sa srčanim bolestima, hipertenzijom, s rizikom od velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), koji uzimaju druge lijekove koji produljuju QT interval ili za koje je poznato da povećavaju rizik od poremećaja repolarizacije, ili koji istodobno uzimaju druge lijekove koji značajno povećavaju omjer C_{max} i AUC-a pitolizanta (vidjeti dio 4.5), ili bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4) potrebno je pomno pratiti (vidjeti dio 4.5).

Epilepsija

U životinjskih modela, pri visokim dozama zabilježene su konvulzije (vidjeti dio 5.3). U kliničkim ispitivanjima zabilježeno je jedno pogoršanje epilepsije u jednog bolesnika s epilepsijom. Potreban je oprez u bolesnika s teškom epilepsijom.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još barem 21 dan nakon prekida liječenja (na temelju poluvijeka pitolizanta/metabolita). Pitolizant može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Stoga je potrebno primjenjivati drugu metodu učinkovite kontracepcije ako bolesnica upotrebljava hormonske kontraceptive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Interakcije između lijekova

Potrebno je izbjegavati kombinaciju pitolizanta i lijekova supstrata CYP3A4 te onih uske terapijske širine (vidjeti dio 4.5).

Zloupotreba lijeka, povratni učinak

U specifičnom ispitivanju pitolizant nije pokazivao nikakav ili je pokazao vrlo nizak signal koji upućuje na zloupotrebu u trenutačnoj terapijskoj dozi od 36 mg i u dozama do 216 mg; posljedično tome, potencijal za zloupotrebu lijeka ili rekreacijske droge s pitolizantom vrlo je nizak.

U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen povratni učinak (engl. *rebound effect*). Međutim, potrebno je nadzirati prekid liječenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Antidepresivi

Triciklički ili tetraciklički antidepresivi antihistaminskih svojstava u pogledu H1-receptora (npr. imipramin, klomipramin, mirtazapin) mogu narušiti djelotvornost pitolizanta, jer mogu poništiti učinak endogenog histamina koji se liječenjem otpušta u mozak te je potrebno primijeniti alternativu.

Antihistaminici

Antihistaminici (antagonisti receptora H1) koji prelaze hematoencefaličku barijeru (npr. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, mepiramin, doksilamin) mogu narušiti djelotvornost pitolizanta te je potrebno primijeniti zamjenski lijek.

Tvari koje produljuju QT interval ili za koje je poznato da povećavaju rizik od poremećaja repolarizacije (npr. haloperidol, risperidon, eritromicin, klaritromicin, roksitromicin, loratadin, sildenafil).

Kombiniranje lijekova s pitolizantom mora se provoditi uz pomno praćenje (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

CYP2D6 je glavni enzim uključen u biotransformaciju pitolizanta u ispitanika koji su intermedijarni, opsežni (normalni) ili ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori, dok je CYP3A uključen u manjoj mjeri. U ispitanika koji su spori CYP2D6 metabolizatori ili su intermedijarni, opsežni ili ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori i uzimaju induktore CYP3A, CYP3A je značajno uključen u biotransformaciju pitolizanta, a CYP2D6 je uključen u manjoj mjeri.

Lijekovi koji utječu na metabolizam pitolizanta

- Inhibitori CYP2D6

Inhibitori CYP2D6 najvjerojatnije će utjecati na farmakokinetiku pitolizanta u ispitanika koji su intermedijarni, opsežni metabolizatori ili ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori, a ne uzimaju induktore CYP3A, ali ne i u ispitanika koji su spori CYP2D6 metabolizatori ili intermedijarni, opsežni metabolizatori ili ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori i uzimaju induktore CYP3A. Eventualno se može razmotriti prilagodba doze tijekom primjene kombinacije, ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti.

Istodobna primjena pitolizanta s paroksetinom značajno povećava srednju vrijednosti C_{max} i AUC_{0-72h} omjer pitolizanta za 1,5 puta odnosno 2 puta. Uzimajući u obzir povećanje izloženosti pitolizantu od 2 puta, njegova istodobna primjena u kombinaciji s inhibitorima CYP2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin, bupropion, kinidin, terbinafin, cinakalcet) mora se provesti uz oprez.

- Induktori enzima

Induktori CYP3A najvjerojatnije će imati učinak na farmakokinetiku pitolizanta u sporih CYP2D6 metabolizatora i ultrabrzih CYP2D6 metabolizatora, a njihov učinak na te populacije trenutačno nije poznat. Pri kombinaciji obiju djelatnih tvari potreban je klinički nadzor i eventualno promjena doze tijekom primjene kombinacije i jedan tjedan nakon liječenja induktorom.

Istodobna primjena pitolizanta s rifampicinom u višestrukim dozama značajno smanjuje srednje vrijednosti C_{max} i AUC omjer pitolizanta za približno 0,6 puta odnosno 0,5 puta. Stoga je primjenu pitolizanta s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin) potrebno provoditi uz oprez. Zbog jakog induksijskog učinka gospine trave (*Hypericum perforatum*) na CYP3A4, potreban je oprez kada se uzima istodobno s pitolizantom.

- Inhibitori CYP3A4

Inhibitori CYP3A najvjerojatnije će imati učinak na farmakokinetiku pitolizanta u sporih CYP2D6 metabolizatora, a njihov učinak na tu populaciju trenutačno nije poznat.

Kombinacija pitolizanta sa sokom grejpa i itrakonazolom procijenjena je u zdravih dobrovoljaca. Nije zabilježena nijedna klinički značajna farmakokinetička interakcija lijekova ni za jednu od tih kombinacija. Međutim, s obzirom na puteve biotransformacije, u osoba koje su slabi metabolizatori CYP2D6 potreban je oprez zbog značajnog smanjenja klirensa i povećanja izloženosti.

- Drugo

U kliničkom ispitivanju višestrukih doza, kombinacija pitolizanta i probenecida smanjuje AUC pitolizanta za otprilike 0,7 puta. Osnovni mehanizam nije poznat. Eventualno se može razmotriti prilagodba doze tijekom primjene kombinacije, ovisno o individualnom odgovoru i podnošljivosti.

Lijekovi na čiji metabolizam pitolizant može utjecati

- Supstrati CYP3A4 i CYP2B6

U kliničkom ispitivanju indukcije pokazalo se da je pitolizant slabi induktor CYP3A (smanjenje izloženosti midazolamu od 0,2 puta). Stoga je potrebno izbjegavati kombinaciju pitolizanta i supstrata CYP3A4 te onih uske terapijske širine (npr. imunosupresivi, docetaksel, inhibitori kinaze, cisaprid, pimozid, halofantrin) (vidjeti dio 4.4). Za primjenu s drugim supstratima CYP3A4, CYP2C (npr. repaglinid, fenitoin, varfarin), P-gp-a (npr. dabigatran, digoksin) i UGT-a (npr. morfij, paracetamol, irinotekan), potreban je oprez uz klinički nadzor njihove djelotvornosti.

Pitolizant može smanjiti izloženost oralnim kontraceptivima pa je potrebno primjenjivati dodatnu pouzdanu kontracepcijsku metodu (vidjeti dio 4.6).

- Supstrati prijenosnika OCT1

Na temelju *in vitro* podataka, pitolizant može biti klinički važan inhibitor OCT1, a može se dogoditi i klinički značajna interakcija sa supstratima OCT1 (npr. metformin).

Čak i ako se klinička važnost tog učinka ne utvrdi, savjetuje se oprez ako se pitolizant uzima sa supstratom prijenosnika OCT1 (npr. metformin (bigvanidi)) (vidjeti dio 5.2).

- Drugo

Kombinacija pitolizanta s modafinilom ili natrijevim oksibatom procijenjena je u zdravih dobrovoljaca, u terapijskim dozama. Nije zabilježena klinički značajna farmakokinetička interakcija s modafinilom ni s natrijevim oksibatom te prilagodba doze nije potrebna kad se pitolizant primjenjuje istodobno s tim trenutačnim liječenjem simptoma OAS-a.

Pitolizant smanjuje izloženost olanzapinu za 0,3 puta.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još barem 21 dan nakon prekida liječenja (na temelju poluvijeka pitolizanta/metabolita). Pitolizant/metaboliti mogu smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Stoga je potrebno primjenjivati drugu metodu učinkovite kontracepcije ako se bolesnica koristi hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pitolizanta u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogenost. Utvrđeno je da u štakora pitolizant/metaboliti prolaze kroz posteljicu (vidjeti dio 5.3).

Pitolizant se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama ukazuju na izlučivanje pitolizanta/metabolita u mlijeko. Stoga je dojenje kontraindicirano tijekom liječenja pitolizantom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ukazuju na učinak na parametre sjemena, bez značajnog utjecaja na reproduktivnu sposobnost u mužjaka i smanjenje postotka živih fetusa u liječenih ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pitolizant malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike s abnormalnim stupnjem pospanosti koji uzimaju pitolizant potrebno je upozoriti da se njihov stupanj budnosti možda neće vratiti u normalno stanje. Bolesnicima s prekomjernom pospanošću tijekom dana, uključujući one koji uzimaju pitolizant, treba često procjenjivati stupanj pospanosti i, prema potrebi, savjetovati da izbjegavaju upravljanje vozilima ili neku drugu potencijalno opasnu aktivnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave glavobolja 12,4 %, nesаница (sve vrste) 8,9 %, mučnina 3,3 %, anksioznost 2,2 %, bolovi u trbuhu 2,8 %, vrtoglavica 1,7 % i proljev 1 %.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene s pitolizantom tijekom kliničkih ispitivanja navedene su u nastavku prema preporučenim pojmovima MedDRA-e i klasificirane po organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije			herpes zoster virusna infekcija gornjih dišnih putova

Poremećaji krvi i limfnog sustava			povišena alanin aminotransferaza povišena razina kolesterola u krvi povišen krvni tlak povišena razina triglicerida u krvi povišena razina jetrenih enzima povišena transaminaza
Poremećaji metabolizma i prehrane			intolerancija alkohola povećan apetit hipoglikemija smanjenje tjelesne težine povećanje tjelesne težine
Psihijatrijski poremećaji		nesanica (sve vrste) anksiozni poremećaji poremećaji spavanja	konfuzijsko uzbuđenje depresivni poremećaji i smetnje strah razdražljivost poremećaji vezani uz nervozu poremećaji libida panična reakcija sindrom ustezanja
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja		poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja omaglica disgeuzija psihomotorna hiperaktivnost migrena paraliza sna hipotonija
Poremećaji oka			suho oko fotopsija
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	tinitus
Srčani poremećaji			atrioventrikularni blok prvog stupnja palpitacije tahikardija ventrikularne ekstrasistole produljeni QT na elektrokardiogramu povećana srčana frekvencija
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	navala vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			zijevanje kašalj noćna dispneja
Poremećaji probavnog sustava		mučnina/povraćanje bol i nelagoda u abdomenu	zatvor suha usta enterokolitis

		proljevi	promijenjena boja stolice poremećaji probavnog sustava zadah flatulencija rektalno krvarenje hipersekreција sline
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip hiperhidroza svrbež eritem hladan znoj noćno znojenje solarni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			nelagoda u udovima spazmi mišića mialgija artralgija tendonitis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			polakizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol i nelagoda	astenija pireksija žeđ

Opis odabranih nuspojava

Glavobolja i nesаница

Tijekom kliničkih ispitivanja s indikacijom OAS-a, epizode glavobolje i nesаницe (12,4 % i 8,9 %) češće su zabilježene u žena (glavobolja i nesаница) i u starijih bolesnika (nesаница). Većina tih nuspojava bile su blage do umjerene (vidjeti dio 4.2). Doziranje je potrebno prilagoditi u skladu s tim.

Želučani poremećaji

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježeni su želučani poremećaji, vjerojatno uzrokovani hiperaciditetom, u 3,5 % ispitanika koji su primali pitolizant. Zabilježene su veće stope mučnine u žena. Ti su učinci uglavnom bili blagi do umjereni. Ako se nastave, može se započeti korektivno liječenje inhibitorom protonске pumpe.

Bolesnici s niskim/normalnim indeksom tjelesne mase (< 25)

Glavobolja, nesаница, mučnina i anksioznost zabilježeni su u većim stopama u bolesnika s niskim/normalnim indeksom tjelesne mase. Doziranje je potrebno prilagoditi u skladu s tim.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja pitolizantom mogu uključivati glavobolju, nesаницu, razdražljivost, mučninu i bol u abdomenu.

Liječenje

U slučaju predoziranja, preporučuje se hospitalizacija i praćenje vitalnih funkcija. Ne postoji jasno utvrđeni protulijek.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX11.

Mehanizam djelovanja

Pitolizant je peroralno aktivan antagonist/inverzni agonist histaminskog receptora H3 koji s pomoću blokade histaminskih autoreceptora poboljšava aktivnost histaminergičkih neurona mozga, velikog sustava za pobuđivanje sa širokim projekcijama na cijeli mozak. Pitolizant također utječe na razne neurotransmitterske sustave, povećano ispuštanje acetilkolina, noradrenalina i dopamina u mozak.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost pitolizanta u liječenju prekomjerne dnevne pospanosti (EDS) u bolesnika s opstruktivnom apnejom u snu (OAS) proučavana je u dva ključna klinička ispitivanja: HAROSA I i HAROSA II.

U ispitivanju HAROSA I proučavala se djelotvornost i sigurnost pitolizanta u liječenju prekomjerne dnevne pospanosti (EDS) u bolesnika sa sindromom opstruktivne apneje u snu (OAS) i liječenih kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP), koji su se i dalje žalili na prekomjernu dnevnu pospanost. To je bilo prospektivno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje pitolizanta naspram placebo, 12-tjedne dvostruko slijepo faze. Analizirano je 244 bolesnika (183 bolesnika primalo je pitolizant, 61 placebo), 83 % bili su muškarci, prosječna dob 53 godine, 12 % bilo je starije od 65 godina. Bolesnici su osjećali prekomjernu dnevnu pospanost (rezultat Epworthove ljestvice pospanosti (ESS) veći od ili jednak 12) i bili su podvrgnuti nCPAP terapiji tijekom najmanje 3 mjeseca, ali su se žalili na prekomjernu dnevnu pospanost unatoč prethodno poduzetim naporima da se postigne učinkoviti nCPAP.

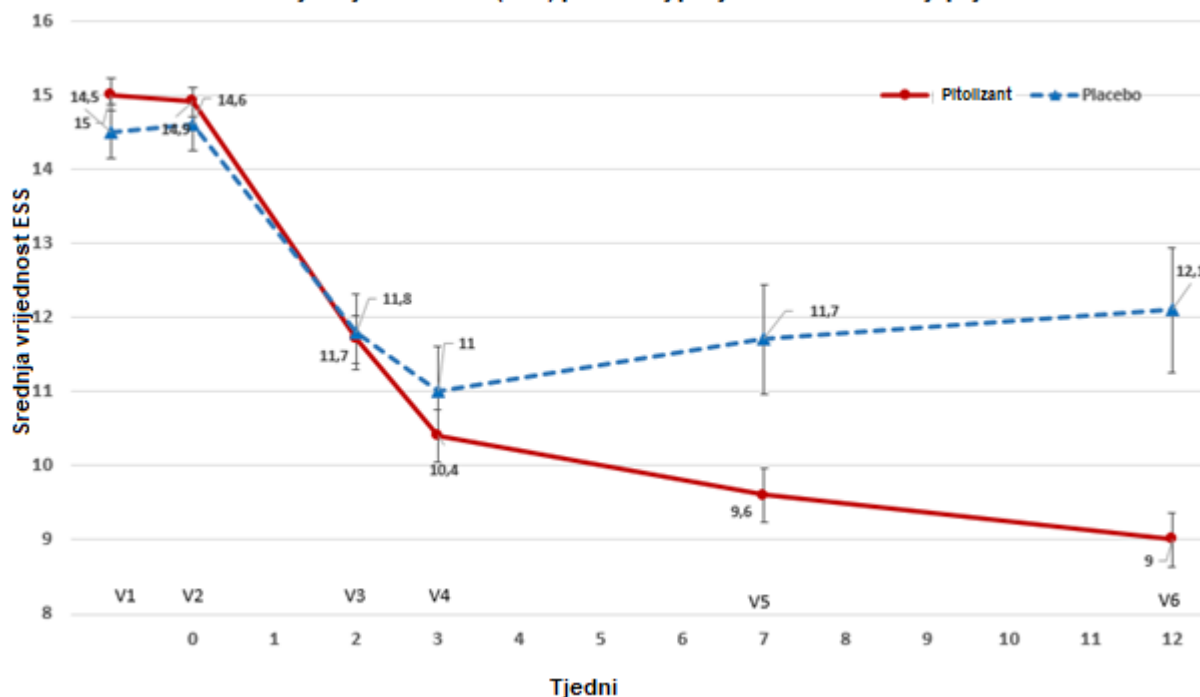
Primarna varijabla djelotvornosti bila je promjena rezultata Epworthove ljestvice (ESS) između početne vrijednosti i završetka liječenja. Tijekom dvostruko slijepo faze, maksimalna propisana doza bila je 18 mg za 79,8 % bolesnika u skupini aktivnog liječenja i za 88,5 % bolesnika u placebo skupini. Maksimalna doza postiže se nakon trotjedne titracije, a počinje od 4,5 mg.

Nakon 12 tjedana dvostruko slijepog liječenja, zabilježeno je značajno poboljšanje rezultata ESS-a uz primjenu pitolizanta u usporedbi s placebo (tablica 1.).

Tablica 1.: Pregled rezultata djelotvornosti nakon 12 tjedana u ispitivanju HAROSA I

Parametri	Skupina liječenja (n)	Početni rezultat (pri V2)	Konačni rezultat (pri V6)	Promjena	Razlika u odnosu na placebo 95 % CI	P-vrijednost
ESS (SD)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6 [-3,9; -1,4]	P < 0,001
	Pitolizant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

Slika 1.: Promjene u rezultatu Epworthove ljestvice pospanosti (ESS) u ispitivanju P09-08
Dvostruko slijepa faza – ITT populacija (N = 244)
Srednja vrijednost ESS (+SE) pri svakoj posjeti u dvostruko slijepoj fazi



U ispitivanju HAROSA II proučavala se djelotvornost i sigurnost pitolizanta u liječenju prekomjerne dnevne pospanosti u bolesnika sa sindromom opstruktivne apneje u snu (OAS) koji su odbijali liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP). To je bilo prospektivno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje pitolizanta naspram placeba, 12-tjedne dvostruko slijepa faze, praćene 40-tjednom fazom otvorenog produžetka ispitivanja. Analizirano je 268 bolesnika (201 s pitolizantom, 67 s placebom), 75 % bili su muškarci, prosječna dob 52 godine, 12 % bilo je starije od 65 godina. Bolesnici su imali rezultat Epworthove ljestvice pospanosti [ESS] veći od ili jednak 12 i odbijali su liječenje nCPAP terapijom, ali su se i dalje žalili na prekomjernu dnevnu pospanost.

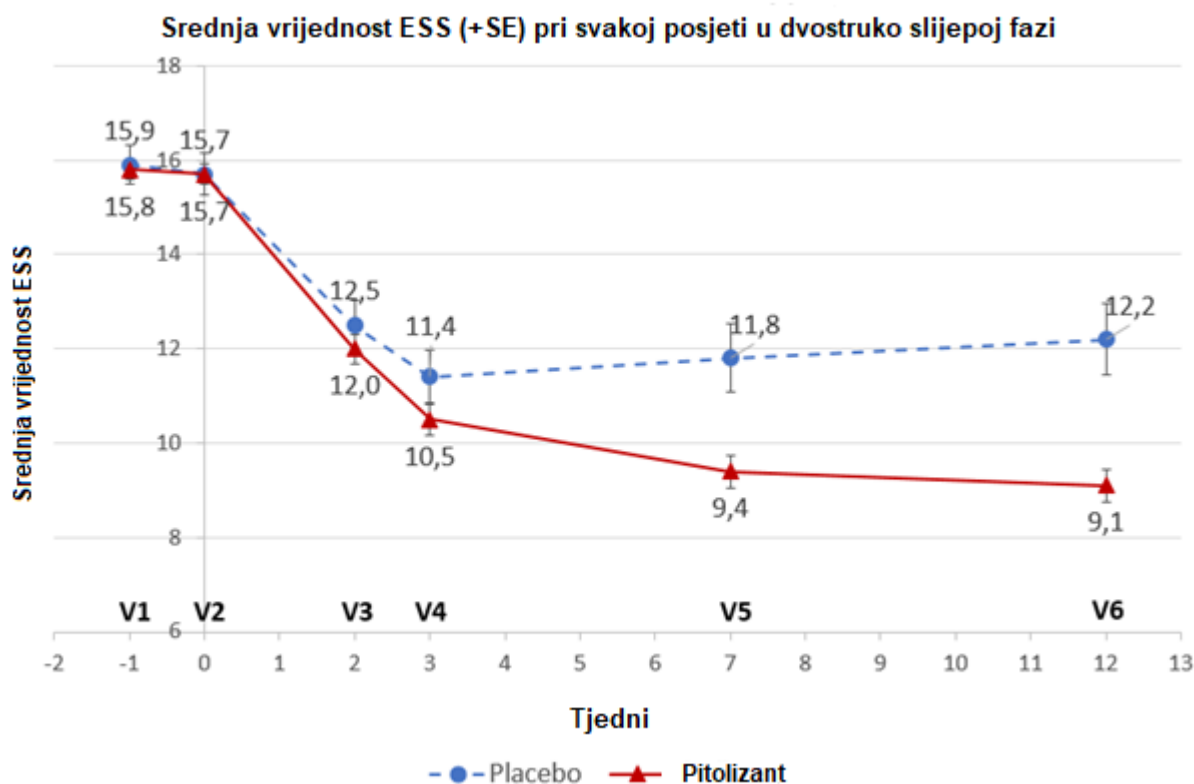
Primarna varijabla djelotvornosti bila je promjena rezultata Epworthove ljestvice (ESS) između početne vrijednosti i završetka liječenja. Tijekom dvostruko slijepa faze, maksimalna propisana doza bila je 18 mg za 82,5 % bolesnika u skupini aktivnog liječenja i za 86,6 % bolesnika u placebo skupini.

Nakon 12 tjedana dvostruko slijepog liječenja, zabilježeno je značajno poboljšanje rezultata ESS-a uz primjenu pitolizanta u usporedbi s placebom (ANCOVA model s prilagodbom za ESS i indeks tjelesne mase na drugom posjetu (V2) i ispitivački centar kao slučajni učinak) (tablica 2).

Tablica 2.: Pregled rezultata djelotvornosti nakon 12 tjedana u ispitivanju HAROSA II

Parametri	Skupina liječenja (n)	Početni rezultat (pri V2)	Konačni rezultat (pri V6)	Promjena	Razlika u odnosu na placebo 95 % CI	P-vrijednost
ESS (SD)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0; -1,5]	P < 0,001
	Pitolizant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

Slika 2. Promjene u rezultatu Epworthove ljestvice pospanosti (ESS) u ispitivanju P09-09 Dvostruko slijepa faza – ITT populacija (N = 268)



U proširenoj analizi uspoređena su i kombinirana dva ispitivanja HAROSA i pokazala su značajna poboljšanja uz primjenu pitolizanta u usporedbi s placeboom u glavnim parametrima (ESS, OSleR test, Pichotova ljestvica umora i klinička ljestvica općeg dojma (CGI)).

Tablica 3.: Glavni rezultati djelotvornosti u objedinjenoj analizi ispitivanja HAROSA I – HAROSA II

	Srednja vrijednost	95 % CI	p
OSleR test ⁽¹⁾	-1,18	-1,02; 1,35	P = 0,022
Pichotova ljestvica umora ⁽²⁾	-1,27	-2,30; -0,23	P = 0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84; -0,47	P < 0,001

1) srednja vrijednost omjera pitolizant/placebo

2) učinak liječenja

3) razlika pitolizant-placebo

Podaci otvorenog ispitivanja

Bolesnici koji su sudjelovali u dvostruko slijepom 12-tjednom razdoblju ispitivanja HAROSA I i HAROSA II mogli su sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja od 40 tjedana. Primarni cilj ove otvorene faze bila je dugoročna sigurnost i djelotvornost pitolizanta u dozi do 18 mg dnevno. Održavanje učinka pitolizanta u EDS-u u bolesnika s OAS-om nije utvrđeno u slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima. U ispitivanju HAROSA I, 1,5 % bolesnika prekinulo je sudjelovanje u ispitivanju tijekom otvorene faze zbog nedostatka učinkovitosti, a 4,0 % zbog štetnih događaja. U ispitivanju HAROSA II, 1,3 % bolesnika prekinulo je sudjelovanje u ispitivanju tijekom otvorene faze zbog nedostatka djelotvornosti, a 2,5 % zbog štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ozawade u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji opstruktivne apneje u snu (OAS) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost pitolizantu procijenjena je u zdravih dobrovoljaca u ispitivanjima koja su obuhvatila više od 200 ispitanika koji su primili doze pitolizanta u jednoj primjeni do 216 mg i u trajanju do 28 dana.

Apsorpcija

Pitolizant se brzo i dobro apsorbira, pri čemu se vršna koncentracija u plazmi dostiže približno tri sata nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže (geometrijska srednja vrijednost, CV%), vrijednosti C_{max} i AUC terapijske doze (18 mg) iznose 35,5 ng/ml (59,2 %) odnosno 378 ng x h/ml (86,3 %). Nakon ponovljene primjene, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 5 – 6 dana nakon primjene što dovodi do povećanja razine u serumu za otprilike 2 puta. Interindividualna varijabilnost prilično je visoka (geom. CV% od 59,2 i 86,3 za C_{max} odnosno AUC_{0-24h}), pri čemu neki dobrovoljci pokazuju neobično visok profil (bez problema s podnošljivošću). Istodobni unos hrane ne utječe na farmakokinetiku pitolizanta.

Distribucija

Pitolizant ima svojstvo visokog vezivanja za proteine seruma (91,4 – 95,2 %) i otprilike se jednako distribuira između crvenih krvnih stanica i plazme.

Pitolizant se široko distribuira s prividnim volumenom distribucije od 5 – 10 l/kg.

Biotransformacija

Metabolizam pitolizanta u ljudi dobro je okarakteriziran i predstavlja glavni put eliminacije. Glavni nekonjugirani metaboliti nastaju cijepanjem pitolizanta i dovode do stvaranja neaktivnih glavnih metabolita karboksilatne kiseline, od kojih su tri glavna, a u manjoj mjeri pet hidroksiliranih / N-oksidnih derivata u nekoliko položaja koji su pronađeni u urinu i serumu. Kombiniranjem doprinosa enzima određenog *in vitro* s izloženošću glavnim metabolitima utvrđenoj u ispitivanju masene bilance, procijenjeni sveukupni doprinos enzima CYP u metabolizmu pitolizanta iznosi 60 % za CYP2D6 i ~30 % za CYP3A4/3A5 kad se radi o fenotipu opsežnog CYP2D6 metabolizatora. Ustanovljeno je nekoliko konjugiranih metabolita, pri čemu su glavni (neaktivni) dva glicinska konjugata karboksilatnog metabolita pitolizanta i glukuronid ketonskog metabolita monohidroksi nezasićenog pitolizanta.

Inhibicija/indukcija

U jetrenim mikrosomima pitolizant i njegovi glavni metaboliti ne inhibiraju značajno djelovanje citokroma CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ili CYP3A4 i izooblike uridin difosfat glukuronil transferaze UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 do koncentracije od 13,3 μ M, razine koja je znatno viša od razina koje se postižu terapijskom dozom. Pitolizant je inhibitor CYP2D6 umjerene potentnosti ($IC_{50} = 2,6 \mu$ M).

Na temelju *in vitro* podataka, pitolizant i njegovi glavni metaboliti mogu inducirati CYP3A4 i CYP2B6 pri terapijskim koncentracijama i putem ekstrapolacije, CYP2C, UGT-ove i P-gp. Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se procijenio učinak pitolizanta na CYP3A4 i CYP2B6 s upotrebom midazolama i bupropiona kao modela supstrata CYP3A4 odnosno CYP2B6. Pitolizant ne utječe na farmakokinetiku bupropiona i stoga nije induktor CYP2B6 ili CYP1A2 te bi ga se trebalo smatrati graničnim/slabim induktorom pri klinički relevantnim koncentracijama.

In vitro ispitivanja ukazuju da pitolizant nije ni supstrat ni inhibitor ljudskog P-glikoproteina i proteina rezistencije na rak dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Pitolizant nije supstrat prijenosnika OATP1B1, OATP1B3. Pitolizant nije značajan inhibitor prijenosnika OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ili MATE2K pri ispitivanoj koncentraciji. Pitolizant pokazuje inhibiciju veću od 50 % prema OCT1 (prijenosnik organskih kationa 1) pri 1,33 μ M, ekstrapolirani IC_{50} pitolizanta je 0,795 μ M (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Poluvijek pitolizanta u plazmi iznosi 10 – 12 sati. Eliminacija se uglavnom postiže putem urina (približno 90 %) putem farmakološki neaktivnog-nekonjugiranog metabolita i konjugiranih metabolita glicina i glukuronida. Mali udio (2,3 %) nađen je u fecesu.

Linearnost/nelinearnost

Ocjena presječnog ispitivanja podataka za jednu dozu pokazuje da se izloženost pitolizantu povećava proporcionalno s dozama između 18 i 216 mg pitolizanta, ali nešto više nego proporcionalno dozi u kliničkom rasponu doza od 4,5 do 18 mg.

Posebne populacije

Klinički značajne razlike u farmakokinetici pitolizanta ovisne o spolu malo su vjerojatne. Pitolizant nije ispitan u pretiloj populaciji indeksa tjelesne mase $> 40 \text{ kg/m}^2$.

Starije osobe

Farmakokinetika pitolizanta u zdravih dobrovoljaca u dobi od 68 do 80 godina ne razlikuje se od one u mlađih bolesnika (dobi od 18 do 45 godina). U bolesnika starijih od 80 godina kinetika pokazuje blage varijacije bez kliničke važnosti. Za starije osobe dostupni su ograničeni podaci. Stoga dozu treba prilagoditi u skladu s njihovim statusom funkcije jetre (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (od 2. do 4. stupnja prema međunarodnoj klasifikaciji kroničnih bolesti bubrega, odnosno s klirensom kreatinina između 15 i 89 ml/min), C_{\max} i AUC pokazuju tendenciju povećanja za faktor od 2,5 (vidjeti dio 4.2). Osnovni mehanizam nije poznat.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) u usporedbi sa zdravim ispitanicima, AUC se povećao za faktor 1,4, dok je C_{\max} ostao nepromijenjen.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) AUC se povećao za faktor 2,4, dok je C_{\max} ostao nepromijenjen (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika pitolizanta nakon ponovljene primjene u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre još nije utvrđena.

Rasa

Sva ispitivanja provedena su uglavnom u bijelaca (bijelci = 270; crnci = 38; Azijci = 20; ostali = 3). Na temelju podataka dobivenih od podnosioca zahtjeva, čini se da je izloženost između različitih rasa slična.

Fenotipovi CYP2D6 i polimorfizam CYP3A

Izloženost pitolizantu bila je veća u sporih CYP2D6 metabolizatora nakon jedne doze i u stanju dinamičke ravnoteže; C_{\max} i $AUC_{(0-tau)}$ bili su približno 2,7 puta i 3,2 puta veći 1. dan te 2,1 puta i 2,4 puta 7. dan. Poluvijek pitolizanta u serumu bio je dulji u sporih metabolizatora CYP2D6 u usporedbi s opsežnim metabolizatorima.

CYP2D6 je glavni enzim uključen u biotransformaciju pitolizanta u ispitanika koji su intermedijarni, opsežni (normalni) ili ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori, dok je CYP3A uključen u manjoj mjeri. Nije vjerojatno da će genski polimorfizmi CYP3A4 i CYP3A5 imati značajan učinak na farmakokinetiku pitolizanta.

U tih ispitanika, inhibitori CYP2D6 imat će učinak na farmakokinetiku pitolizanta, a ne inhibitori CYP3A. U ispitanika koji su ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori, induktori CYP3A mogu dovesti do još brže eliminacije pitolizanta i manje izloženosti u usporedbi s drugim podskupinama. To može rezultirati izloženostima ispod razine terapijskih koncentracija.

U ispitanika koji su spori CYP2D6 metabolizatori ili su intermedijarni, opsežni ili ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori i uzimaju induktore CYP3A, CYP3A je značajno uključen u biotransformaciju pitolizanta, a CYP2D6 je uključen u manjoj mjeri. Samo pod tim uvjetima, genski polimorfizmi u CYP3A4 i 3A5 mogu imati značajan učinak na farmakokinetiku pitolizanta.

U ispitanika koji su spori CYP2D6 metabolizatori, inhibitori i induktori CYP3A imat će utjecaj na farmakokinetiku pitolizanta, a inhibitor CYP2D6 u mnogo manjoj mjeri. U ispitanika koji su intermedijarni, opsežni ili ultrabrzi CYP2D6 metabolizatori koji uzimaju induktor CYP3A, inhibitor CYP3A dovest će do smanjenja doprinosa CYP3A ukupnom metabolizmu. Međutim, izloženost je najvjerojatnije slična onoj u ispitanika koji ne uzimaju induktor CYP3A. Stoga je malo vjerojatno da u ovoj subpopulaciji inhibicija CYP3A utječe na farmakokinetiku pitolizanta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U štakora su zabilježeni prolazne, reverzibilne, konvulzivne epizode pri T_{max} , što se može pripisati metabolitima koji su u velikoj mjeri prisutan u štakora, ali ne u ljudi. U majmuna su pri najvećim dozama zabilježeni prolazni klinički znakovi povezani sa središnjim živčanim sustavom, uključujući povraćanje, tremor i konvulzije. U štakora su pri najvećim dozama zabilježene ograničene histopatološke promjene na nekim organima (jetra, dvanaesnik, timus, nadbubrežna žlijezda i pluća).

Pitolizant je blokirao hERG kanal s IC_{50} koji premašuje terapijske koncentracije i inducirao je lagano produljenje QTc intervala u pasa.

U pretkliničkim ispitivanjima, ispitivanja vezana uz moguće poticanje ovisnosti o lijeku i zloupotrebi lijeka provedena su na miševima, štakorima i majmunima. Međutim, ispitivanja podnošljivosti, ovisnosti i samoprimjene lijeka nisu dovela do konačnog zaključka.

Pitolizant nije genotoksičan ni karcinogen.

Teratogeni učinak pitolizanta zabilježen je pri dozama toksičnim za majku (granica sigurnosti za teratogenost iznosi 7,3 u štakora, a 2,6 u kunića). Pri visokim dozama, pitolizant je inducirao morfološku abnormalnost sperme i smanjenu pokretljivost bez značajnog učinka na indekse plodnosti u mužjaka štakora te smanjio postotak živih embrija i povećao gubitak nakon implantacije u ženki štakora (granica sigurnosti 2,3). Prouzročio je odgodu postnatalnog razvoja (granica sigurnosti 2,3).

Utvrđeno je da u životinja pitolizant/metaboliti prolaze kroz placentnu barijeru te se izlučuju u majčino mlijeko.

Juvenilna ispitivanja toksičnosti

Juvenilna ispitivanja toksičnosti u štakora otkrila su da je primjena pitolizanta u velikim dozama inducirala smrtnost povezanu s dozom i epizode konvulzije koje se mogu pripisati metabolitu koji je u velikoj mjeri prisutan u štakora, ali ne u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza (E 460)
krospovidon tip A (E 1202)
talk (E 553b)
magnezijev stearat
koloidni bezvodni silicijev dioksid (E 551)

Ovojnica

poli(vinil-alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E 553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim navojnim zatvaračem s evidencijom otvaranja i sigurnim za djecu, obloženim sredstvom za sušenje (silikagel).

Ozawade 4,5 mg

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu s 30 tableta ili 1 bočicu s 90 tableta.

Ozawade 18 mg

Dostupno u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu s 30 tableta ili 1 bočicu s 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ozawade 4,5 mg filmom obložene tablete
pitolizant

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 4,45 mg pitolizanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ozawade 4,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ozawade 4,5 mg filmom obložene tablete
pitolizant
kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

BS

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tableta
90 tableta

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ozawade 18 mg filmom obložene tablete
pitolizant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 17,8 mg pitolizanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ozawade 18 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ozawade 18 mg filmom obložene tablete
pitolizant
kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tableta
90 tableta

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ozawade 4,5 mg filmom obložene tablete Ozawade 18 mg filmom obložene tablete pitolizant

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ozawade i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ozawade
3. Kako uzimati Ozawade
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ozawade
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ozawade i za što se koristi

Ozawade je lijek koji sadrži djelatnu tvar pitolizant.

Ozawade se primjenjuje za liječenje prekomjerne dnevne pospanosti u odraslih osoba s opstruktivnom apnejom u snu. Primjenjuje se kada se pojavi pospanost unatoč liječenju kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP) ili u bolesnika koji nisu podnosili CPAP.

Opstruktivna apneja u snu (OAS) stanje je zbog kojeg prestajete disati najmanje 10 sekundi tijekom spavanja. To može dovesti do prekomjerne pospanosti tijekom dana i sklonosti prema iznenadnom padanju u san u neprikladnim situacijama (napadaji sna).

Djelatna tvar pitolizant djeluje na receptore (ciljna mjesta) na stanicama mozga koji su uključeni u poticanje budnosti. Taj učinak pomaže smanjiti dnevnu pospanost i umor.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ozawade

Nemojte uzimati Ozawade

- ako ste alergični na pitolizant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate teške probleme s jetrom, budući da se pitolizant obično razgrađuje u jetri, pa u bolesnika s izrazito smanjenom funkcijom jetre može doći do nakupljanja u visokim koncentracijama
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što uzmete Ozawade ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

- ako ste ikada patili od tjeskobe ili depresije praćene suicidalnim mislima
- ako imate problema s jetrom, jer će Vam možda biti potrebno prilagoditi dozu

- ako imate čir na želucu ili uzimate lijekove koji mogu nadražiti želudac kao što su lijekovi za smanjenje upale, jer pri uzimanju lijeka Ozawade može doći do želučanih reakcija
- ako imate prekomjernu ili nedovoljnu tjelesnu težinu, jer se težina može povećavati ili smanjivati dok uzimate Ozawade
- ako imate srčanih problema. Liječnik će to morati redovito provjeravati dok uzimate Ozawade
- ako imate tešku epilepsiju.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Ozawade.

Ozawade ne zamjenjuje Vaše primarno liječenje opstruktivne apneje u snu, kao što je terapija kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima. Morate nastaviti s tim liječenjem i uzimati Ozawade.

Djeca i adolescenti

Djeca ili adolescenti ne smiju uzimati Ozawade.

Drugi lijekovi i Ozawade

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ozawade može utjecati na djelovanje drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Ozawade. Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- antidepresivi, kao što su klomipramin, duloksetin, fluoksetin, imipramin, mirtazapin, paroksetin i venlafaksin
- bupropion, koji se primjenjuje kao antidepresiv ili za pomoć u prestanku pušenja
- lijekovi za liječenje alergija nazvani antihistaminici, kao što su feniraminmaleat, klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, mepiramin, doksilamin
- rifampicin, antibiotik koji se primjenjuje za liječenje tuberkuloze i nekih drugih infekcija
- lijekovi protiv epilepsije (za sprječavanje napadaja), kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin
- lijekovi za srce, kao što su digoksin i kinidin
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni lijek protiv depresije
- cinakalcet, koji se primjenjuje za liječenje poremećaja doštitne žlijezde
- terbinafin, koji se primjenjuje za liječenje gljivičnih infekcija
- lijekovi protiv šećerne bolesti, kao što su metformin i repaglinid
- lijekovi za liječenje raka, kao što su docetaksel i irinotekan
- cisaprid, koji se primjenjuje za liječenje želučanog refluksa
- pimozid, koji se primjenjuje za liječenje nekih mentalnih poremećaja
- halofantrin, koji se primjenjuje za liječenje malarije
- efavirenz, antivirusni lijek za liječenje HIV infekcije
- morfij, koji se primjenjuje za liječenje jakih bolova
- paracetamol, koji se primjenjuje za liječenje bola
- antikoagulantni lijekovi (lijekovi koji sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka), kao što su dabigatran i varfarin
- probenecid, koji se primjenjuje za liječenje gihta
- lijekovi za liječenje bolova, upale i vrućice, kao što su acetilsalicilatna kiselina, diklofenak, ibuprofen, meloksikam i naproksen
- hormonska kontracepcija (lijek za sprječavanje trudnoće), pogledajte i pod „Trudnoća” u nastavku.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Nemojte uzimati Ozawade tijekom trudnoće, osim ako Vi i Vaš liječnik ne odlučite da ga trebate uzimati. Nema dovoljno podataka o riziku od uzimanja lijeka Ozawade tijekom trudnoće. Ako ste žena, tijekom liječenja lijekom Ozawade i još najmanje 21 dan nakon prekida liječenja morate uzimati učinkovitu kontracepciju. Budući da Ozawade može smanjiti djelotvornost hormonske kontracepcije (lijek za sprječavanje trudnoće), mora se primjenjivati zamjenska metoda učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Morate prestati dojiti kada počnete uzimati Ozawade. Ozawade se u životinja izlučuje u mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možda ćete se osjećati pospano ili će Vam sposobnost koncentracije biti oslabljena. Budite oprezni s aktivnostima koje zahtijevaju pažnju, npr. vožnja automobila ili upravljanje strojevima. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako Vaše stanje utječe na sposobnost upravljanja vozilima.

3. Kako uzimati Ozawade

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje se obično započinje dozom od 4,5 mg jednom dnevno te se postupno povećava tijekom tri tjedna do najprikladnije doze. Liječnik Vam u svakom trenutku može povećati ili smanjiti dozu, ovisno o tome koliko dobro lijek djeluje kod Vas i koliko ga dobro podnosite. Maksimalna dnevna doza je 18 mg.

Može proći nekoliko dana prije nego što osjetite da je lijek počeo djelovati, a maksimalnu korist možete obično osjetiti nakon nekoliko tjedana.

Nemojte sami mijenjati dozu Ozawade. Svaku promjenu doze mora propisati i nadzirati liječnik.

Za dozu od 4,5 mg, uzmite jednu tabletu od 4,5 mg.

Za dozu od 9 mg, uzmite dvije tablete od 4,5 mg.

Za dozu od 18 mg, uzmite jednu tabletu od 18 mg.

Ozawade uzimajte kroz usta jednom dnevno, ujutro uz doručak.

Nemojte uzeti dozu lijeka Ozawade poslije podne jer biste mogli imati problema sa spavanjem.

Ako uzmete više lijeka Ozawade nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta lijeka Ozawade, odmah se javite najbližoj hitnoj pomoći ili obavijestite svog liječnika ili ljekarnika. Možete osjetiti glavobolje, bolove u želucu, mučninu ili razdražljivost. Možete imati i problema sa spavanjem. Sa sobom ponesite ovu uputu i preostale tablete.

Ako ste zaboravili uzeti Ozawade

Ako ste zaboravili uzeti lijek, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme, nemojte uzimati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

Ako prestanete uzimati Ozawade

Trebali biste nastaviti uzimati Ozawade onoliko dugo koliko Vam je odredio liječnik. Nemojte sami prestati uzimati Ozawade.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- otežano spavanje, problemi sa spavanjem, osjećaj tjeskobe
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- visok krvni tlak
- osjećaj mučnine, nelagoda u trbuhu (abdomenu), proljev
- bol i nelagoda

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- virusna infekcija gornjih dišnih putova (prehlada), herpes
- promjena u rezultatima pretraga zgrušavanja, abnormalne vrijednosti krvi povezane s funkcijom jetre, povišen krvni tlak, porast razine kolesterola u krvi
- nepodnošenje alkohola, povećan apetit, niska razina šećera u krvi, promjena tjelesne težine
- razdražljivost, stanje smetenosti, strah, panična reakcija, izmijenjen ili povećani seksualni interes, osjećaj potištenosti, osjećaj nervoze
- gubitak ravnoteže, poremećaj ritma spavanja, poremećaj okusa, nagle i nepredvidive faze pokretljivosti i nepokretljivosti, migrena, paraliza sna, gubitak sposobnosti izvođenja tjelesnih aktivnosti
- suho oko, prisutnost bljeskova svjetlosti ili leteće mutnine
- zvonjava ili zujanje u ušima
- nepravilan srčani ritam, palpitacija, brzi otkucaji srca, abnormalni otkucaji srca
- navala vrućine
- zijevanje, kašalj, otežano disanje noću
- zatvor, suha usta, poremećaji probavnog trakta, upala probavnog trakta, promjena boje stolice, zadah, vjetrovi, rektalno krvarenje, jako lučenje slina
- izbijanje kožnih promjena, svrbež lica, crvenilo kože, hladan znoj, prekomjerno znojenje, znojenje noću, abnormalno velika osjetljivost kože na sunčevu svjetlost
- nelagoda u rukama i nogama, spazmi mišića, bolovi u mišićima, bol u zglobovima, bol u tetivama
- učestalo mokrenje
- umor, osjećaj vrućine, osjećaj žeđi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Ozawade**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ozawade sadrži

Djelatna tvar je pitolizant.

Ozawade 4,5 mg tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 4,45 mg pitolizanta.

Ozawade 18 mg tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 17,8 mg pitolizanta.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krosповidon, talk, magnezijev stearat, bezvodni koloidni silicijev dioksid, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid i makrogol 3350.

Kako Ozawade izgleda i sadržaj pakiranja

Ozawade 4,5 mg je bijela, okrugla, filmom obložena bikonveksna tableta od 3,7 mm, s oznakom „5” na jednoj strani.

Ozawade 18 mg je bijela, okrugla, filmom obložena bikonveksna tableta od 7,5 mm, s oznakom „20” na jednoj strani.

Ozawade je dostupan u bočici s 30 tableta ili 90 tableta.

Ozawade 4,5 mg: Dostupno u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu s 30 tableta ili pakiranjima koja sadrže 1 bočicu s 90 tableta.

Ozawade 18 mg: Dostupno u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu s 30 tableta ili pakiranjima koja sadrže 1 bočicu s 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

Proizvođač

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

Ozawade 4,5 mg
Patheon
40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Bioprojet Benelux
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

Francuska

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

Lietuva

Bioprojet Pharma
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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.