

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Ozawade 4,5 mg filmuhúðaðar töflur

Ozawade 18 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Ozawade 4,5 mg filmuhúðuð tafla

Hver tafla inniheldur pitólísant hýdróklóríð sem jafngildir 4,45 mg af pitólísanti.

Ozawade 18 mg filmuhúðuð tafla

Hver tafla inniheldur pitólísant hýdróklóríð sem jafngildir 17,8 mg af pitólísanti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Ozawade 4,5 mg filmuhúðuð tafla

Hvít, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla, 3,7 mm í þvermál, merkt með „5“ á annarri hliðinni.

Ozawade 18 mg filmuhúðuð tafla

Hvít, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla, 7,5 mm í þvermál, merkt með „20“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Ozawade er ætlað að bæta vökuvitund og draga úr aukinni dagsyfju hjá fullorðnum sjúklingum með teppukæfisvefn þar sem aukin dagsyfja hefur ekki verið fullnægjandi meðhöndluð með eða þeir hafa ekki þolað frummeðferð við teppukæfisvefni, svo sem meðferð með samfelldum loftvegabrystingi (CPAP, continuous positive airway pressure).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður sem hefur reynslu af meðferð við teppukæfisvefni og hjarta- og æðasjúkdómum skal hefja meðferðina. Árlega skal endurmeta teppukæfusvefn hjá sjúklingum.

Ozawade er ekki meðferð við undirliggjandi teppu í öndunarvegi hjá sjúklingum með teppukæfisvefn. Frummeðferð við teppukæfisvefn skal viðhaldið eða endurskoðuð reglulega hjá sjúklingum sem þola ekki frummeðferð við teppukæfisvefn.

#### Skammtar

Nota skal minnsta virka skammt af pitólísanti, eftir svörun og þoli hvers sjúklings, samkvæmt uppskömmunarátun án þess að fara yfir 18 mg skammt á dag:

- Vika 1: Upphafsskammtur er 4,5 mg (ein 4,5 mg tafla) á dag.
- Vika 2: Auka má skammtinn í 9 mg (tvær 4,5 mg töflur) á dag.
- Vika 3: Auka má skammtinn í 18 mg (eina 18 mg töflu) á dag eða minnka hann í 4,5 mg (eina 4,5 mg töflu) á dag.

Hægt er að minnka skammtinn (niður í 4,5 mg á dag) eða auka hann (í allt að 18 mg á dag) hvenær sem er samkvæmt mati læknis og svörun sjúklings.

Gefa skal allan dagskammtinn í einum skammti að morgni með morgunmat.

#### *Áframhaldandi virkni*

Þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um langtíma virkni (sjá kafla 5.1) skal læknir reglulega ganga úr skugga um áframhaldandi virkni lyfsins við meðferð.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum. Þess vegna skal aðlaga skammta í samræmi við svörun og þol einstaklinga.

Greint hefur verið frá hærri tíðni svefnleysis hjá öldruðum og aðlaga ætti skammta í samræmi við það (sjá kafla 4.8).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi.

Hjá sjúklingum með meðalskerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B), skal tímabil skammtastillingar (up-titration) vera tvær vikur í stað einnar eftir upphaf meðferðar, þar sem búist er við lengri helmingunartíma og meiri útsetningu. Mögulega þarf að íhuga skammtaaðlögun hjá sjúklingum með meðalskerðingu á lifrarstarfsemi eftir einstaklingsbundinni svörun og þoli (sjá kafla 5.2).

Ekki má gefa sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) pitólísant (sjá kafla 4.3).

##### *Börn*

Engin viðeigandi notkun á Ozawade er hjá börnum við teppukæfisvefni.

##### *Svipgerð CYP2D6 efnaskipta (ef þekkt)*

Samanborið við þá sem hafa umfangsmikil CYP2D6-efnaskipti sést meiri altæk útsetning (allt að 3-föld) hjá þeim sem eru með slök CYP2D6 efnaskipti og minni útsetning (0,8-földt) sést hjá þeim sem hafa mjög hröð CYP2D6-efnaskipti. Enginn munur á altækri útsetningu sést á milli þeirra sem hafa hröð CYP2D6-efnaskipti og þeirra sem hafa meðalhröð efnaskipti.

Í áætlun um skammtastillingu á skammtaaukning að taka mið af meiri útsetningu hjá sjúklingum sem eru með slök CYP2D6 efnaskipti og íhuga má skammtaaðlögun hjá þeim sem vitað er að hafa arfgerð slakra CYP2D6 efnaskipta eftir einstaklingsbundinni svörun og þoli (sjá kafla 5.2). Enn fremur er ekki hægt að gefa neinar skammtaráðleggingar eins og er fyrir þá sem hafa mjög hröð CYP2D6 efnaskipti sem taka CYP3A virkja, vegna þess að lyfjahvörf eru eins og er ekki þekkt hjá þessum undirhópi.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

## Geðraskanir

Gæta skal varúðar við gjöf pitólísants hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir á borð við alvarlegan kvíða og alvarlegt þunglyndi með sjálfsvígshugleiðingum. Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum hjá sjúklingum með sögu um geðraskanir, sem fengu meðferð með pitólísant.

## Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við gjöf pitólísants hjá sjúklingum með meðalskerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) og aðlaga skal skammtaáætlun í samræmi við kafla 4.2.

## Meltingarfærtruflanir

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir í meltingarfærum í tengslum við pitólísant og því skal gæta varúðar við gjöf þess hjá sjúklingum með sýrutengdar aukaverkanir í meltingarvegi (sjá kafla 4.8) eða þegar það er gefið samhliða magaertandi lyfjum eins og barksterum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (sjá kafla 4.5).

## Efnaskipta- og næringartruflanir

Gæta skal varúðar við gjöf pitólísants hjá sjúklingum með alvarlega offitu eða alvarlegt lysterstol (sjá kafla 4.8). Ef miklar breytingar verða á líkamsþyngd skal læknirinn endurmeta meðferðina.

## Hjartatruflanir

Í tveimur sérhæfðum rannsóknum á QT-bili olli gjöf stærri skammta en meðferðarskammta af pitólísanti (6-12-faldur meðferðarskammtur, þ.e. 108 mg til 216 mg) vægri til miðlungsmikilli lengingu á QTc-bili (10-13 msek.). Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með hjartasjúkdóm, háþrýsting, og þeim sem eru í hættu á meiriháttar aukaverkunum á hjarta og æðar (MACE), og eru samhliða á öðrum QT-lengjandi lyfjum eða lyfjum sem vitað er að auka hættuna á truflun á endurskautun hjartavöðva, eða samhliða á lyfjum sem auka marktækt  $C_{max}$  og AUC hlutfall pitólísant (sjá kafla 4.5) eða sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

## Flogaveiki

Tilkynnt var um krampa við stóra skammta í dýralíkönunum (sjá kafla 5.3). Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um versnun flogaveiki hjá einum flogaveikisjúklingi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með alvarlega flogaveiki.

## Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 21 dag eftir að meðferð er hætt (samkvæmt helmingunartíma pitólísants/umbrotsefna þess). Pitólísant getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna. Því skal nota aðra gerð af öruggri getnaðarvörn ef kvensjúklingurinn notar hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.5 og 4.6).

## Milliverkanir lyfja

Forðast skal samsetningu pitólísants og hvarfefna CYP3A4 sem hafa þröngt meðferðarbil (sjá kafla 4.5).

## Lyfjamisnotkun, afturkastsáhrif (rebound effect)

Í sértækri rannsókn sýndi pitólísant engin eða afar lítil merki sem bentu til misnotkunar við núverandi meðferðarskammt upp á 36 mg og við skammta upp að 216 mg; þar af leiðir er hugsanleg hættu á lyfjamisnotkun eða félagslegri lyfjanotkun með pitólísanti talin vera afar lítil.

Ekki var tilkynnt um afturkast í klínískum rannsóknum. Engu að síður skal viðhafa eftirlit við meðferðarlok.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

##### Milliverkanir við lyfhrif

###### Þunglyndislyf

Þrí- eða fjórhringlaga þunglyndislyf með eiginleika andhistamín H1-viðtaka (t.d. imipramín, klómipramín, mirtazapín) kunna að draga úr verkun pitólísants þar sem þau geta minnkað áhrifin af innlægu histamíni sem losnar í heila við meðferðina og nota skal önnur lyf.

###### Andhistamín

Andhistamín (H1-viðtakablokkar) sem fara yfir blóð-heilaþröskuldinn (t.d. feníramínmaleat, klórpheníramín, dífenýdramín, prómetazín, mepýramín og doxýlamín) kunna að skerða virkni pitólísants og nota skal önnur lyf.

Efni sem lengja QT-bil eða vitað er að auka hættu á endurskautunartruflunum (t.d. halóperidól, risperidón, erytrómýsín, klaritrómýsín, roxitrómýsín, lóratadín, síldenafíl)

Samsetta meðferð með pitólísanti skal framkvæma undir nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4).

##### Milliverkanir á lyfjahlörf

Hjá einstaklingum með í meðalhröð, hröð (eðlilegir) eða mjög hröð CYP2D6-efnaskipti er CYP2D6 aðal ensímið sem tekur þátt í umbroti pitólísants, CYP3A kemur við sögu í minna mæli. Hjá einstaklingum sem eru með slök CYP2D6-efnaskipti eða meðalhröð eða mjög hröð CYP2D6-efnaskipti og taka CYP3A-virkja á CYP3A marktækan þátt í umbroti pitólísants og CYP2D6 í minna mæli.

###### *Lyf sem hafa áhrif á umbrot pitólísants*

###### - CYP2D6-hemlar

CYP2D6-hemlar eru líklegir til að hafa áhrif á lyfjahlörf pitólísants hjá einstaklingum sem eru með meðalhröð, hröð eða mjög hröð CYP2D6-efnaskipti og taka enga CYP3A-virkja, en ekki hjá einstaklingum sem eru með slök CYP2D6-efnaskipti eða meðalhröð, hröð eða mjög hröð CYP2D6-efnaskipti og taka CYP3A-virkja. Mögulega gæti þurft að íhuga skammtaaðlögun meðan á meðferð með samsetningunni stendur, eftir einstaklingsbundinni svörun og þoli.

Samhliða gjöf pitólísants og paroxetíns eykur marktækt meðalgildi  $C_{max}$  fyrir pitólísant og hlutfall  $AUC_{0-72 \text{ klst.}}$  um u.þ.b. 1,5-falt og 2-falt, í þeirri röð. Vegna tvöföldunar á útsetningu pitólísants skal gæta varúðar við gjöf þess samhliða CYP2D6-hemlum (t.d. paroxetíni, flúoxetíni, venlafaxíni, duloxetíni, búprópíóni, kínídíni, terbínafíni og cinacalceti).

###### - Ensímvirkjar

CYP3A-virkjar eru líklegir til að hafa áhrif á lyfjahlörf pitólísants hjá þeim sem eru með slök CYP2D6-efnaskipti og mjög hröð CYP2D6-efnaskipti og áhrif þeirra hjá þessum hópum eru ekki þekkt. Framkvæma skal klínískt eftirlit þegar bæði virku efnin eru notuð saman og mögulega skammtaaðlögun meðan lyfin eru notuð saman og einni viku eftir að meðferð með virkja hefst. Samhliða gjöf pitólísants með rifampicíni í endurteknum skömmtum minnkar marktækt meðalgildi  $C_{max}$  um 0,6-falt og  $AUC$ -hlutfalls um 0,5-falt fyrir pitólísant. Þess vegna skal gæta varúðar við samhliða gjöf pitólísants og öflugra CYP3A4-virkja (t.d. rifampisíns, fenóbarbitals, karbamazepíns og

fenýtóins). Gæta skal varúðar þegar jóhannesarjurt er tekin samhliða pitólísanti vegna mikilla CYP3A4-virkjandi áhrifa hennar.

- CYP3A4-hemlar

CYP3A-hemlar eru líklegir til að hafa áhrif á lyfjahvörf pitólísants hjá þeim sem hafa slök CYP2D6-efnaskipti og áhrif þeirra hjá þessum hópi eru ekki þekkt sem stendur.

Samsetning pitólísants og greipaldinsafa og ítrakónazóls var metin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Ekki varð vart við neinar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir í neinum þessara samsetninga. Samt sem áður, byggt á umbrotum, skal gæta varúðar hjá einstaklingum sem eru með slök CYP2D6-efnaskipti vegna verulegrar minnkunar á úthreinsun og aukinnar útsetningar.

- Annað

Í klínískri rannsókn með endurteknum skömmtum minnkar samsetning pitólísants og probenecid AUC pitólísants um u.þ.b. 0,7 -falt. Undirliggjandi kerfi er ekki þekkt. Mögulega gæti þurft að íhuga skammtaaðlögun meðan á meðferð með samsetningunni stendur, eftir einstaklingsbundinni svörum og þoli.

*Lyf sem hafa áhrif á umbrot pitólísants*

- CYP3A4 og CYP2B6-hvarfefni

Klínísk innleiðingarrannsókn sýndi að pitólísant er veikur virkir CYP3A (0,2-föld lækkun á útsetningu fyrir midazolami). Því skal forðast samsetningu pitólísants og hvarfefna CYP3A4 sem hafa þröngt meðferðarbil (t.d. ónæmisbælandi lyf, dócetaxel, kinasahemlar, cisapríð, pimozið, halofantrín) (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar með öðrum hvarfefnum CYP3A4, CYP2C (t.d. repaglíniði, fenýtóini, warfaríni), P-gp (t.d. dabigatrani, dígoxíni) og UGT (t.d. morfíni, parasetamóli, írínótecani) og hafa skal klínískt eftirlit með verkun þeirra.

Pitólísant gæti minnkað útsetningu fyrir getnaðarvarnartöflum til inntöku og nota skal aðrar áreiðanlegar getnaðarvarnaraðferðir til viðbótar (sjá kafla 4.6).

- Hvarfefni OCT1

Pitólísant getur verið klínískt mikilvægur hemill á OCT1 byggt á *in vitro* gögnum og klínískt mikilvæg milliverkun getur komið fram við hvarfefni OCT1 (t.d. metformín).

Jafnvel þótt klínískt vægi þessa hafi ekki verið staðfest er ráðlagt að gæta varúðar við gjöf pitólísants ásamt hvarfefni OCT1 (t.d. metformíni (bígvaníði)) (sjá kafla 5.2).

- Annað

Samsetning pitólísants og módaíníls eða natriúmoxybats var metin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, í meðferðarskömmtum. Ekki varð vart við neinar klínískt mikilvægar lyfjahvarfamilliverkanir, hvorki með módaíníli né natriúmoxybati og ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar pitólísant er gefið samhliða núverandi meðferðum við einkennum teppukæfisvefn.

Pitólísant minnkar útsetningu fyrir olanzapíni um 0,3-falt.

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 21 dag eftir að meðferð er hætt (samkvæmt helmingunartíma pitólísants/umbrotsefna þess). Pitólísant/umbrotsefni þess geta dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna. Því skal nota aðra örugga getnaðarvörn til viðbótar, ef konan notar hormónagetnaðarvörn (sjá kafla 4.5).

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun pitólísants á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun, þ.m.t. fósturskemmdir. Hjá rottum barst pitólísant/umbrotsefni þess yfir fylgju (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota pitólísant á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

### Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað pitólísants/umbrotsefna í mjólk. Þess vegna mega konur ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með pitólísanti stendur (sjá kafla 4.3).

### Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt áhrif á sæðisbreytur án verulegra áhrifa á æxlun hjá karldýrum og lækun á hlutfalli lifandi fóstura hjá kvendýrum sem hlutu meðferð (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pitólísant hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sjúklingum með óeðlilega mikla syfju sem taka pitólísant skal gera kunnugt um að ekki sé víst að vökuvitund verði eðlileg aftur. Sjúklingar með of mikla dagsyfju þ.m.t. þeir sem taka pitólísant, skulu reglulega gangast undir mat á syfju og ef við á skal ráðleggja þeim að forðast akstur eða aðrar athafnir sem gætu verið hættulegar.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru höfuðverkur 12,4%, svefnleysi (allar gerðir) 8,9%, ógleði 3,3%, kvíði 2,2%, kviðverkir 2,8%, svimi 1,7% og niðurgangur 1%.

### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar með pitólísanti í klínískum rannsóknum eru taldar upp hér að neðan með MedDRA-heiti eftir líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), óalgengar ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ), afar sjaldgæfar ( $< 1/10,000$ ). Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir alvarleika innan hvers tíðniflokks, þar sem þær alvarlegustu eru taldar upp fyrst:

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Ristill Veirusýking í efri hluta öndunarvegs
Blóð- og eitlar			Aukning á alanín amínótransferasi Aukning kólesteróls í blóði Aukinn blóðþrýstingur Aukið þriglýseríð í blóði Hækkun lifrarensíma Hækkun transamínasa
Efnaskipta- og næring			Áfengisóþol Aukin matarlyst Blóðsykurslækkun

			Þyngdarminnkun Þyngdaraukning
Geðræn vandamál		Svefnleysi (allar gerðir) Kviðaraskanir Svefnraskanir	Ruglingsleg örvun Þunglyndisraskanir og - truflanir Ótti Skapstyggð Taugaveiklunarraskanir Raskanir á kynhvöt Ofsahræðsla Fráhvarfsheilkenni
Taugakerfi	Höfuðverkur		Svefntruflanir dægurlotu Sundl Bragðskynstruflun Skynhreyfiofvirgni Mígreni Svefnlömun Vöðvaslekja
Augu			Augnþurrkur Blossasýn
Eyru og vöndarhús		Svimi	Eyrnasuð
Hjarta			Gáttasleglarof, fyrsta stig Hjartsláttarónot Hraðsláttur Slegilaukaslög Lenging QT-bils á hjartalínuriti Aukin hjartsláttartíðni
Æðar		Háþrýstingur	Hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Geispi Hósti Mæði á nóttunni
Meltingarfæri		Ógleði/uppköst Kviðverkir og óþægindi Niðurgangur	Hægðatregða Munnþurrkur Garna- og ristilbólga Mislitur saur Meltingarfæratruflanir Andremma Vindgangur Blæðing í endaþarmi Ofseyting munnvatnskirtla
Húð og undirhúð			Útbrot Ofsvitnun Kláði Hörundsroði Kaldur sviti Nætursviti Sólarhúðbólga



Stoðkerfi og bandvefur			Óþægindi í útlimum Vöðvakrampar Vöðvaverkir Liðverkir Sinarbólga
Nýu- og þvagfæri			Tíð þvaglát
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Verkir og óþægindi	Þróttleysi Hiti Þorsti

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Höfuðverkur og svefnleysi*

Í klínískum rannsóknum á ábendingu um teppukæfisvefn hefur verið tilkynnt um höfuðverk og svefnleysi (12,4% og 8,9%) oftast hjá konum (höfuðverk og svefnleysi) og hjá öldruðum (svefnleysi) sjúklingum. Flestar af þessum aukaverkunum voru vægar eða miðlungsalvarlegar (sjá kafla 4.2). Aðlaga skal skammta í samræmi við það.

#### *Magavandamál*

Magavandamál sem virðast vera vegna of háa sýrustigs hafa verið tilkynnt í klínískum rannsóknum hjá 3,5% sjúklinga sem fengu pitólísant. Hærrí tíðni ógleði er tilkynnt hjá konum. Áhrifin voru að mestu væg til miðlungsmikil. Ef þau eru viðvarandi má hefja meðferð með prótunpumpuhemli.

#### *Sjúklingar með lágan/eðlilegan líkamsþyngdarstuðul (BMI)-stuðul (<25)*

Tilkynnt hefur verið um hærrí tíðni höfuðverkja, svefnleysis, ógleði og kvíða hjá sjúklingum með lágan/eðlilegan BMI-stuðul. Aðlaga skal skammta í samræmi við það.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Einkenni ofskömmunar pitólísants geta verið höfuðverkur, svefnleysi, skapstygð, ógleði og kvíðverkur.

### Meðferð

Við ofskömmun er innlögn á sjúkrahús ráðlögð til að hægt sé að fylgjast með lífsnauðsynlegri líkamsstarfsemi. Ekkert sértækt mótefni er þekkt.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX11.

### Verkunarháttur

Pitólísant er histamín H3-viðtakablokki/öfugur örvi með virkni eftir inntöku sem eykur virkni histamínvirkra taugafrumna í heila, sem er mikilvægt örvunarkerfi sem hefur viðtæk áhrif í öllum heilanum með því að loka á sjálfvirka histamínviðtaka. Pitólísant stillir einnig ýmis taugaboðefnakerfi með því að auka losun asetýlkólíns, noradralíns og dópamíns í heila.

### Verkun

Verkun pitólísants í meðferð við aukinni dagsyfju hjá sjúklingum með teppukæfisvefn hefur verið rannsakað í tveimur klínískum lykilrannsóknum: HAROSA I og HAROSA II.

HAROSA I rannsakaði verkun og öryggi pitólísants við meðferð á aukinni dagsyfju hjá sjúklingum með heilkenni teppukæfisvefns sem fengu meðferð með samfelldum loftvegabrytningi (CPAP), en sem kvörtuðu enn yfir aukinni dagsyfju. Þetta var framvirk fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn á pitólísanti samanborið við lyfleysu, með 12 vikna tvíblindum áfanga. Greindir voru 244 sjúklingar (183 pitólísant, 61 lyfleysa), 83% karlkyns, 53 ára að meðaltali, 12% yfir 65 ára aldri. Sjúklingar sem fundu fyrir aukinni dagsyfju (skoruðu hærra eða jafnt og 12 á Epworth-syfjumælikvarða (Epworth Sleepiness Scale [ESS]) og fengu nCPAP-meðferð í að lágmarki 3 mánuði og kvörtuðu enn yfir aukinni dagsyfju þrátt fyrir þá viðleitni sem hafði verið gerð til að ná skilvirku nCPAP.

Aðalvirknibreytan var breytingin á skori Epworth-syfjumælikvarða (Epworth Scale Score (ESS)) milli grunnildis og loka meðferðar. Í tvíblinda áfanganum var gefinn hámarksskammtur 18 mg fyrir 79,8% sjúklinga í virka meðferðarhópnum og fyrir 88,5% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hámarksskammti er náð eftir þriggja vikna skammtaaðlögun með 4,5 mg sem upphafsskammt.

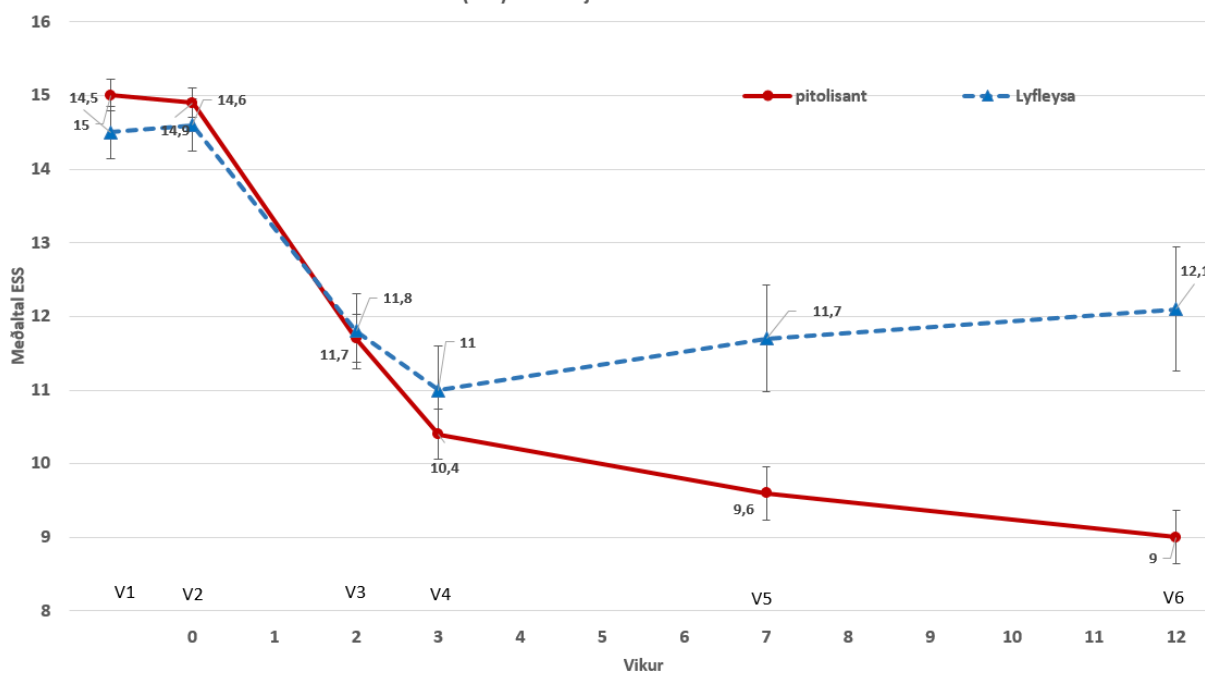
Eftir 12 vikna tvíblinda meðferð var greint frá marktækum bata á Epworth-syfjumælikvarða (ESS-skori) með pitólísanti samanborið við lyfleysu (tafla 1).

**Tafla 1: yfirlit yfir virkniniðurstöður eftir 12 vikur í HAROSA I**

Færíbreytu r	Meðferðarhóp ur (n)	Grunngildiss kor (við V2)	Lokaskor (við V6)	Breyting	Mismunur frá lyfleysu 95% CI	P-gildi
ESS (SD)	Lyfleysa (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6[-3,9;-1,4]	P<0,001
	Pitólísant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

**Mynd 1 Breytingar á Epworth-syfjumælikvarða (ESS) í P09-08 rannsókninni Tvíblindur áfangi – meðferðar-ákvörðunar þýði (ITT population) (N = 244)**

Meðaltal ESS ( $\pm$ SE) við hverja heimsókn á Tvíblinda tímabilinu



HAROSA II rannsaði verkun og öryggi pitólísants við meðferð á aukinni dagsyfju hjá sjúklingum með heilkenni teppukæfisvefns, sem höfnuðu meðferð með samfelldum loftvegaprýstingi (CPAP). Þetta var framvirk fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn á pitólísanti í samanburði við lyfleysu, með 12 vikna tvíblindum áfangi, ásamt 40 vikna opnum framlengingaráfanga. Greindir voru 268 sjúklingar (201 pitólísant, 67 lyfleysa), 75% karlkyns, 52 ára að meðaltali, 12% yfir 65 ára aldri. Sjúklingar skorðu hærra eða jafnt og 12 á Epworth-syfjumælikvarða (Epworth Sleepiness Scale [ESS]) og höfnuðu meðferð með samfelldum loftvegaprýstingi (nCPAP) og kvörtuðu enn yfir aukinni dagsyfju.

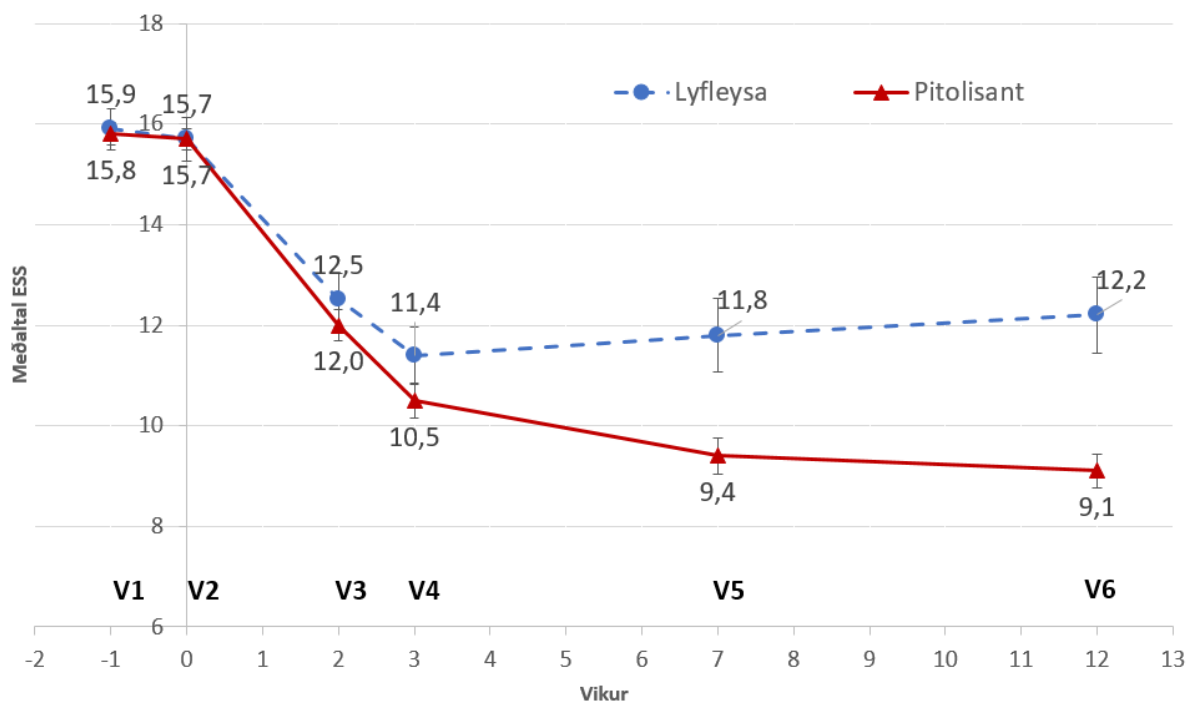
Aðalverkunarbreytan var breytingin á Epworth-syfjumælikvarða (ESS) milli grunnildis og loka meðferðar. Í tvíblinda áfanganum var gefinn hámarksskammtur 18 mg fyrir 82,5% sjúklinga í virkum meðferðarhóp og fyrir 86,6% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Eftir 12 vikna tvíblinda meðferð var greint frá marktækum bata á Epworth-syfjumælikvarða (ESS-skori) með pitólísant samanborið við lyfleysu (ANCOVA líkan aðlagð fyrir ESS og BMI í V2 og rannsóknarmiðstöð sem slembiáhrif) (tafla 2).

**Tafla 2: yfirlit yfir árangur af verkun eftir 12 vikur í HAROSA II**

Færibreytur	Meðferðarhópur (n)	Grunngildisskor (við V2)	Lokaskor (við V6)	Breyting	Mismunur frá lyfleysu 95% CI	P-gildi
ESS (SD)	Lyfleysa (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0;-1,5]	P<0,001
	Pitólísant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

**Mynd 2 Breytingar á Epworth-syfjumælikvarða (ESS) í P09-09 rannsókninni Tvíblindur áfangi - meðferðar-ákvörðunar þýði (ITT population) (N = 268)**  
Meðaltal ESS ( $\pm$ SE) við hverja heimsókn á Tvíblinda tímabilinu



Í framlengdri greiningu voru báðar HAROSA rannsóknirnar bornar saman og sameinaðar og sýndu marktækar umbætur vegna pitólísants samanborið við lyfleysu á helstu breytum (ESS, OSleR-próf, Pichot-þreytuskala og CGI).

**Tafla 3: Helstu verkunarniðurstöður í samantektargreiningu HAROSA I - HAROSA II**

	Meðaltal	95% CI	p
OSleR-próf <sup>(1)</sup>	1,18	1,02, 1,35	P=0,022
Þreytukvarði Pichot <sup>(2)</sup>	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI <sup>(3)</sup>	-0,63	-0,84, -0,47	P<0,001

- 1) meðalhlutfall pitólísanti/lyfleysa
- 2) meðferðaráhrif
- 3) munur pitólísanti-lyfleysu

#### Gögn úr opinni klínískri lyfjarannsókn

Sjúklingar sem tóku þátt í tvíblindu 12 vikna HAROSA I og HAROSA II rannsóknunum gátu tekið þátt í 40 vikna opna áfanga rannsóknarinnar. Meginmarkmiðið með opna áfanganum var langtímaöryggi og verkun pitólísants upp að 18 mg/dag. Ekki hefur verið sýnt fram á viðvarandi áhrif pitólísants við aukinni dagsyfju hjá sjúklingum með teppukæfisvefn í blinduðum samanburðar-rannsóknum með lyfleysu. Í HAROSA I hættu 1,5% sjúklinga þátttöku í rannsókninni meðan á opna áfanganum stóð, vegna skorts á verkun og 4,0% vegna aukaverkana. Í HAROSA II hættu 1,3% sjúklinga þátttöku í rannsókninni meðan á opna áfanganum stóð, vegna skorts á verkun og 2,5% vegna aukaverkana.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Ozawade hjá öllum undirhópum barna með teppukæfisvefn (OSA) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Útsetning heilbrigðra sjálfbóðaliða fyrir pitólísanti var metin í rannsóknum á meira en 200 einstaklingum sem fengu staka skammta af pitólísanti allt að 216 mg og í allt að 28 daga.

### Frásog

Pitólísant frásogast vel og hratt og plasmabéttni nær hámarki u.þ.b. þremur klukkustundum eftir gjöf. Við jafnvægi (margfeldis meðaltal, CV%)  $C_{max}$  og AUC meðferðarskammts (18 mg) er 35,5 ng/ml (59,2%) og 378 ng x klst./ml (86,3%), talið í sömu röð.

Við endurtekna gjöf næst jafnvægi eftir gjöf í 5-6 daga, sem leiðir til um tvöfaldrar aukningar á magni í sermi. Breytileiki milli einstaklinga er frekar mikill (margfeldis meðaltal CV% 59,2 og 86,3 fyrir  $C_{max}$  og AUC<sub>0-24h</sub>, talið í sömu röð), sumir sjálfbóðaliðar sýna áberandi frávik (án vandamála hvað varðar vikið).

Lyfjahlvörð pitólísants verða ekki fyrir áhrifum af samhliða fæðuinntöku.

### Dreifing

Pitólísant sýnir mikla próteinbindingu í sermi (>91,4-95,2%) og u.þ.b. jafna dreifingu á milli rauðra blóðkorna og plasma.

Dreifing pitólísants er umfangsmikil og dreifingarrúmmál er 5-10 l/kg.

### Umbrot

Efnaskipti pitólísants hjá mönnum eru vel skilgreind og lýsa helstu brotthvarfsleiðinni. Helstu ósam tengdu umbrotsefni eru klofin form pitólísants sem leiða til óvirkra megin karboxýlsýruafleiða, þrjár þeirra eru megin- og fimm í minna mæli hýdroxýleraðar/N-oxíð afleiður í nokkrum stöðum og mælast í þvagi og sermi. Með því að sameina framlag ensíms sem ákvarðað er *in vitro* við útsetningu helstu umbrotsefna sem greind voru í magnjafnvægisrannsókninni er áætlað heildarframlag CYP-ensíma við umbrot pitólísants 60% fyrir CYP2D6 og ~ 30% fyrir CYP3A4/3A5 við svipgerð mikilla CYP2D6-efnaskipta. Ýmis samtengd umbrotsefni greindust og þau helstu (óvirk) voru tvær glýsín samtengingar karboxýlsýruafleiðu pitólísants og glúkónóríð ketónafleiðu mónóhýdroxíð afmettaðs pitólísants.

### Hömlun/aðleiðsla

Í frymisneti í lifur hamla pitólísant og helstu umbrotsefni þess ekki marktækt virkni cýtókróma CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 eða CYP3A4 eða ísóformum úridínífosfat glúkúrónósýl transferasa UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 eða UGT2B7 upp að 13,3 µM þéttni, sem er töluvert meiri þéttni en með meðferðarskömmum. Pitólísant er hemill á CYP2D6 með miðlungsmikla virkni ( $IC_{50} = 2,6 \mu M$ ).

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga getur pitólísant og helstu umbrotsefni þess virkjað CYP3A4 og CYP2B6 við lækningaþéttni og með framreikningi (extrapolation) CYP2C, UGT og P-gp. Klínísk rannsókn var gerð til að meta áhrif pitólísants á CYP3A4 og CYP2B6 með því að nota midazolam og buprópíon sem hvarfefni fyrir CYP3A4 og CYP2B6. Pitólísant hefur ekki áhrif á lyfjahlvörð buprópíóns og er þar af leiðandi ekki virkir á CYP2B6 eða CYP1A2 og skal því teljast jaðar/slakur virkir í klínískt viðeigandi þéttni.

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að pitólísant sé hvorki hvarfefni né hemill á p-glýkóprótein í mönnum né viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP). Pitólísant er ekki hvarfefni OATP1B1, OATP1B3. Pitólísant er ekki marktækur hemill OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eða MATE2K við prófaðan styrkleika. Pitólísant sýnir meira en 50% hömlun á OCT1 (flutningsprótein lífrænna katjóna 1) við 1,33 µM, framreiknað  $IC_{50}$  pitólísants er 0,795 µM (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Helmingunartími pitólísants í plasma er 10-12 klukkustundir. Brotthvarfið er aðallega með þvagi (u.þ.b. 90%) með lyfjafræðilega óvirkum ósam tengdum og glýsín- og glúkúróníðsamtengdum umbrotsefnum. Lítið brot (2,3%) fannst í saur.

### Línulegt/ólínulegt samband

Þversniðsrannsókn á gögnum um stakan skammt sýnir að útsetning fyrir pitólísanti eykst hlutfallslega með skömmum á bilinu 18 til 216 mg af pitólísanti en aðeins meira en hlutfallslega yfir klíníska skammtabilið 4,5 til 18 mg.

### Sérstakir sjúklingahópar

Ólíklegt er að kynjamunur sé á klínískt mikilvægum lyfjahvörfum pitólísants. Pitólísant hefur ekki verið rannsakað hjá offitusjúklingum með BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Aldraðir*

Hjá 68 til 80 ára heilbrigðum sjálfboðaliðum eru lyfjahvörf pitólísants ekki frábrugðin þeim hjá yngri sjúklingum (18 til 45 ára). Örlítil breyting sem ekki hafði klínískt vægi varð á lyfjahvörfum hjá sjúklingum eldri en 80 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum. Því skal aðlaga skammta í samræmi við lifrarástand þeirra (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (stig 2 til 4 í samræmi við alþjóðlega flokkun langvarandi nýrnasjúkdóms, þ.e. kreatínínúthreinsun milli 15 og 89 ml / mín.), hafði C<sub>max</sub> og AUC tilhneigingu til aukningar með stuðlinum 2,5 (sjá kafla 4.2). Undirliggjandi kerfi er óþekkt.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) jókst AUC um stuðul 1,4 meðan C<sub>max</sub> stóð í stað samanborið við venjulega heilbrigða sjálfboðaliða.

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) hækkaði AUC um stuðul 2,4, en C<sub>max</sub> stóð í stað (sjá kafla 4.2). Lyfjahvörf pitólísants hafa ekki verið metin eftir endurtekna gjöf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Kynþáttur*

Allar rannsóknir hafa aðallega verið gerðar á mönnum af hvítum kynstofni (hvítir = 270; svartir = 38; Asíumenn = 20; aðrir = 3). Byggt á gögnum sem umsækjandi hefur lagt fram virðist útsetningin vera svipuð milli mismunandi kynþátta.

#### *CYP2D6-svipgerðir og CYP3A-fjölbreytni*

Útsetning fyrir pitólísant var meiri hjá þeim sem voru með slök CYP2D6-efnaskipti eftir stakan skammt og við jafnvægi; C<sub>max</sub> og AUC (0-tau) var u.þ.b. 2,7-falt og 3,2-falt meiri á degi 1 og 2. Einfalt til 2,4-falt meiri á degi 7. Helmingunartími pitólísant í sermi var lengri hjá einstaklingum með slök CYP2D6-efnaskipti samanborið við einstaklinga með hröð efnaskipti.

Hjá einstaklingum sem eru með meðalhröð, hröð (eðlileg) eða mjög hröð CYP2D6 efnaskipti, er CYP2D6 aðal ensímið sem tekur þátt í umbroti á pitólísant, CYP3A kemur við sögu í minna mæli. Ólíklegt er að erfðafræðileg fjölbreytni CYP3A4 og CYP3A5 hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf pitólísant.

Hjá þessum einstaklingum munu CYP2D6-hemlar hafa áhrif á lyfjahvörf pitólísants, ekki CYP3A-hemlar. Hjá einstaklingum, sem eru með mjög hröð CYP2D6-efnaskipti, geta CYP3A-virkjar leitt til enn hraðara brotthvarfs pitólísants og minni útsetningar miðað við aðra undirhópa. Þetta getur valdið útsetningu undir lækningaþéttni.

Hjá einstaklingum sem eru með slök CYP2D6-efnaskipti eða eru með meðalhröð, hröð eða mjög hröð CYP2D6-efnaskipti og taka CYP3A-virkja á CYP3A marktækan þátt í umbroti pitólísants og CYP2D6 í minna mæli. Aðeins við þessar aðstæður getur erfðafræðileg fjölbreytni í CYP3A4 og 3A5 haft marktæk áhrif á lyfjahvörf pitólísants.

Hjá einstaklingum sem eru með slök CYP2D6-efnaskipti munu CYP3A-hemlar og -virkjar hafa áhrif á lyfjahvörf pitólísants og CYP2D6-hemlar í miklu minna mæli. Hjá einstaklingum sem eru með meðalhröð, hröð (eðlileg) eða mjög hröð CYP2D6-efnaskipti, sem taka CYP3A-virkja leiðir CYP3A-hemill til lækkunar á framlagi CYP3A til heildarefnaskipta. Samt sem áður er útsetningin líklegast svipuð og hjá einstaklingum sem eru ekki að taka CYP3A-virkja. Þess vegna er ólíklegt að CYP3A-hömlun hafi áhrif á lyfjahvörf pitólísants í þessum undirhóp.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Hjá rottum komu tímabundin afturkræfkrampamyndandi atvik fram við  $t_{max}$ , sem má rekja til mikils magns umbrotsefnis hjá þessari dýrategund en ekki hjá mönnum. Tilkynnt var um skammvinn klínísk einkenni tengd miðtaugakerfinu hjá öpum við stærstu skammta, þar á meðal uppköst, skjálfta og krampa. Við stærstu skammta hjá rottum kom fram vefjameinafræðilegar breytingar í sumum líffærum (lifur, skeifugörm, hóstarkirtli, nýrnahettum og lungum).

Pitólísant blokkaði hERG-göng með  $IC_{50}$  sem var hærri en lækningaþéttni og olli lítilsháttar lengingu á QTc-bili hjá hundum.

Í forklínískum rannsóknum voru gerðar rannsóknir á lyfjafíkn og lyfjamisnotkun á músum, rottum og öpum. Hins vegar var ekki hægt að draga endanlegar ályktanir er varða þol, fíkn og rannsóknir á sjálfskömmun.

Pitólísant hafði hvorki eiturverkun á erfðaefni né krabbameinsvaldandi áhrif.

Fósturskemmandi áhrif pitólísants komu fram við skammta sem höfðu eituráhrif á móður (fósturskemmandi öryggismörk 7,3 og 2,6 hjá rottum og kaninum, talið í þeirri röð). Við stóra skammta framkallaði pitólísant frávik í formfræði sæðisfrumna og dró úr hreyfanleika án marktækra áhrifa á frjósemissuðla hjá karlrottum og það dró úr hlutfalli lifandi fangs og jók fósturlát hjá kvenrottum (öryggismörk upp á 2,3). Það olli seinkun á þroska eftir fæðingu (öryggismörk upp á 2,3).

Sýnt var fram á að pitólísant/umbrotsefni þess bærust yfir fylgju og seyttust í móðurmjólk hjá dýrum.

#### Rannsóknir á eituráhrifum í ungvíði

Rannsóknir á eiturverkunum hjá rottuungum sýndu að gjöf stórra skammta af pitólísanti olli skammtaháðri dánartíðni og krampaköstum sem rekja má til umbrotsefnis sem finnst í miklu magni í rottum en ekki mönnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E 460)  
Krospóvídón af tegund A (E 1202)  
Talkúm (E 553b)  
Magnesíumsterat  
Vatnsfrí kísilkvoða (E 551)

#### Húðun

Pólý(vínýlalkóhól) (E 1203(E 1203))  
Títantvíoxíð (E 171)  
Makrógól 3350 (E 1521E1521)  
Talkúm (E 553b)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

Glas úr háþéttnipólýetýleni (HDPE) með pólýprópýlenskrúfloki með innsigli og barnaöryggisloki ásamt þurrkefni (sílíkongeli).

### Ozawade 4,5 mg

Fæst í pakkningum sem innihalda 1 glas með 30 töflum eða 1 glas með 90 töflum.

### Ozawade 18 mg

Fæst í pakkningum sem innihalda 1 glas með 30 töflum eða 1 glas með 90 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frakkland  
sími: +33 (0)1 47 03 66 33  
bréfasími: +33 (0)1 47 03 66 33  
netfang: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Ozawade 4,5 mg filmuhúðaðar töflur  
pitólísant

**2. YFIRLÝSING UM VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur pitólísant hýdróklóríð sem jafngildir 4,45 mg af pitólísanti.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frakkland

**12. MARKADSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ozawade 4,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – 2D STRIKAMERKI**

2D strikamerki með einkvæmt auðkenni fylgir með.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - LESTÆK GÖGN**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ozawade 4,5 mg filmuhúðaðar töflur  
pitólísant  
til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

30 töflur  
90 töflur

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI KASSI**

**1. HEITI LYFS**

Ozawade 18 mg filmuhúðaðar töflur  
pitólisant

**2. YFIRLÝSING UM VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur pitólisant hýdróklóríð sem jafngildir 17,8 mg af pitólisanti.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**



Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ozawade 18 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – 2D STRIKAMERKI**

2D strikamerki með einkvæmt auðkenni fylgir með.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI - LESTÆK GÖGN**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMÍÐI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ozawade 18 mg filmuhúðaðar töflur  
pitólísant  
til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lotunr.

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

30 töflur  
90 töflur

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Ozawade 4,5 mg filmuhúðaðar töflur**

**Ozawade 18 mg filmuhúðaðar töflur**  
pitólísant

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Ozawade og við hverju það er notað?
2. Hvað þarf að vita áður en Ozawade er notað?
3. Hvernig á að nota Ozawade?
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig á að geyma Ozawade?
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Ozawade og við hverju það er notað**

Ozawade inniheldur virka efnið pitólísant.

Ozawade er notað hjá fullorðnum með teppukæfisvefn til að meðhöndla of mikla dagsyfju. Það er notað þegar syfja kemur fram þrátt fyrir meðferð með samfelldum loftvegaprýstingi (CPAP) eða hjá sjúklingum sem hafa ekki þolað meðferð með samfelldum loftvegaprýstingi.

Teppukæfisvefn er ástand sem veldur því að þú hættir að anda í að minnsta kosti 10 sekúndur meðan á svefni stendur. Þetta getur leitt til mikillar syfju að degi til og tilhneigingu til að sofna skyndilega í óviðeigandi aðstæðum (svefnköst).

Virka efnið pitólísant verkar á viðtaka í heilafrumum (mörk) sem taka þátt í að örva árvekni. Þessi áhrif hjálpa til við að draga úr syfju og þreytu yfir daginn.

### **2. Áður en byrjað er að nota Ozawade**

**Ekki má nota Ozawade ef þú**

- Hefur ofnæmi fyrir pitólísanti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með alvarlega lifrarkvilla, þar sem pitólísant brotnar yfirleitt niður í lifur og getur safnast upp í miklu magni hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.
- Ert með barn á brjósti.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Talaðu við lækninn áður en þú tekur Ozawade ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- Þú hefur einhvern tímann fundið fyrir kvíða eða þunglyndi ásamt sjálfvígshugleiðingum.
- Þú ert með lifrarkvilla, því breyta gæti þurft skammtinum.
- Þú ert með magasár eða þú tekur lyf sem geta ert magann eins og lyf til að draga úr bólgum, þar sem aukaverkanir frá maga geta komið fram með Ozawade.

- Þú ert í mikilli ofþyngd eða vanþyngd, þar sem þyngd þín getur aukist eða minnkað meðan þú tekur Ozawade.
- Þú ert með hjartakvilla. Læknirinn þarf að athuga þetta reglulega á meðan þú tekur Ozawade.
- Þú ert með alvarlega flogaveiki.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Ozawade.

Ozawade kemur ekki í stað helstu meðferðar við teppukæfisvefni, eins og svefnöndunarvél. Þú ættir að halda áfram að nota slíka meðferð ásamt Ozawade.

## Börn og unglingar

Börn eða unglingar skulu ekki taka Ozawade.

## Notkun annarra lyfja samhliða Ozawade

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Ozawade getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun Ozawade. Læknirinn þarf mögulega að breyta skammtinum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eitt af eftirfarandi lyfjum:

- þunglyndislyf eins og klómipramín, duloxetin, flúoxetin, imipramín, mirtazapín, paroxetin og venlafaxín
- búprópíón, notað annaðhvort sem þunglyndislyf eða sem hjálpartæki til að hætta að reykja
- lyf við ofnæmi sem kallast andhistamín, eins og feníramín maleat, klórfeníramín, difenýdrámín, prometazín, mepýramín, doxýlamín
- rifampícín, sýklalyf sem notað er til að meðhöndla berkla og nokkrar aðrar sýkingar
- flogaveikilyf (til að koma í veg fyrir flog) svo sem karbamazepín, fenóbarbítal og fenýtóín
- hjartalýf eins og dígoxín og kínídínn
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), náttúrulyf við þunglyndi
- cinacalcet notað til meðferðar á truflunum á kalkkirtli
- terbínafín, notað til meðferðar á sveppasýkingum
- sýkursýkislyf eins og metformín og repaglíníð
- lyf til að meðhöndla krabbamein eins og dócetaxel og írinotecan
- cisapríd, notað til meðferðar við magabakflæði
- pímozíd, notað til meðferðar á geðröskunum
- halofantrín, notað til meðferðar á malaríu
- efavírenz, veirueyðandi lyf til að meðhöndla HIV smit
- morfín, notað til meðferðar við miklum verkjum
- parasetamól, notað til að meðhöndla verki
- segavarnarlyf (lyf sem koma í veg fyrir blóðtappa) svo sem dabígafran og warfarín
- próbenesíð, notað til meðferðar við þvagsýrugigt
- lyf til að meðhöndla sársauka, bólgu og hita svo sem asetýlsalísýlsýru (aspirín), díklófenak, íbúprófen, meloxicam og naproxen
- hormónagetnaðarvörn (getnaðarvarnarlyf), sjá einnig undir „Meðganga“ hér fyrir neðan.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### Meðganga

Þú ættir ekki að taka Ozawade á meðgöngu nema þú og læknirinn ákveði að þú þurfir að taka það. Ekki eru nægar upplýsingar um hættuna á því að taka Ozawade á meðgöngu. Ef þú ert kona verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Ozawade stendur og í að minnsta kosti 21 dag eftir

að meðferð er hætt. Þar sem Ozawade getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna verður einnig að nota aðra örugga getnaðarvörn.

### Brjóstagjöf

Þú verður að hætta brjóstagjöf þegar þú byrjar að taka Ozawade. Ozawade berst yfir í móðurmjólk hjá dýrum.

### **Akstur og notkun véla**

Þú getur fundið fyrir syfju eða einbeitingarhæfni þín verið skert. Gæta skal varúðar við athafnir sem krefjast athygli, svo sem akstur bíla og notkun véla. Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss um hvort ástand þitt hafi áhrif á hæfni þína til aksturs.

### **3. Hvernig á að nota Ozawade?**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Meðferð hefst venjulega á 4,5 mg skammti einu sinni á dag og er skammturinn smám saman hækkaður í þann skammt sem hentar best á þremur vikum. Lækinn getur hvenær sem er aukið eða minnkað skammtinn eftir því hvernig lyfið virkar og hversu vel þú þolir það. Hámarks dagsskammtur er 18 mg.

Nokkrir dagar gætu liðið áður en lyfið byrjar að virka og yfirleitt líða nokkrar vikur þar til að þú finnur hámarksávinning.

Breyttu ekki Ozawade-skammtinum upp á eigin spýtur. Læknir verður að ávísa og fylgjast með öllum breytingum á skömmtum.

Fyrir 4,5 mg skammt er ein 4,5 mg tafla tekin.

Fyrir 9 mg skammt eru tvær 4,5 mg töflur teknar.

Fyrir 18 mg skammt er ein 18 mg tafla tekin.

Taktu Ozawade inn um munn einu sinni á dag, að morgni með morgunmat.

Ekki taka inn skammt af Ozawade síðdegis því þú gætir átt erfitt með svefn.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of margar töflur af Ozawade eru teknar skal hafa tafarlaust samband við bráðamóttöku næsta sjúkrahúss eða ræða við lækinn eða lyfjafræðing. Þú gætir fundið fyrir höfuðverk, magaverk, ógleði eða þirringi. Þú gætir einnig átt erfitt með svefn. Taktu þennan fylgiseðil og allar töflur sem þú átt eftir með þér.

### **Ef gleymist að taka Ozawade**

Ef þú gleymir að taka lyfið skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma en ekki taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Ozawade**

Haltu áfram að taka Ozawade eins lengi og lækinn segir fyrir um. Ekki hætta skyndilega að taka Ozawade upp á eigin spýtur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fram hjá yfir 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnörðugleikar, svefnvandamál, kvíði
- Jafnvægisleysi (svimi)
- Hár blóðþrýstingur
- Ógleði, óþægindi í kvið (maga), niðurgangur
- Verkir og óþægindi

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Veirusýking í efri hluta öndunarvegs (kvef), frunsur
- Breyting á blæðingargreiningum, óeðlileg gildi í blóði sem tengjast starfsemi lifrarinnar, hækkadur blóðþrýstingur, hækkun á kólesterólgildi í blóði
- Áfengisþol, aukin matarlyst, lágt blóðsykursgildi, breyting á líkamsþyngd
- Píringur, ringlun, ótti, flemturröskun, breyttur eða aukinn kynferðislegur áhugi, þunglyndi, kvíði
- Jafnvægisleysi, truflanir á svefntakti, bragðskerðing, skyndileg og ófyrirsjáanleg tímaskeið hreyfanleika og hreyfiskerðingar, mígreni, svefnlömum, tap á getu til að framkvæma líkamlegar athafnir
- Augnþurrkur, ljósblossar í sjón eða augngrugg
- Suð í eyra
- Óreglulegur hjartsláttur, hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur, óeðlilegur hjartsláttur
- Hitakóf
- Geispi, hósti, öndunarerfiðleikar á nóttunni
- Hægðatregða, munnþurrkur, kvillar í meltingarvegi, bólga í meltingarvegi, mislitun í hægðum, andremma, vindgangur, endaparmsblæðing, mikil seyting munnvatns
- Húðútbrot, kláði í andliti, roði í húð, kaldur sviti, mikil svitamyndun, svitamyndun á nóttunni, óeðlileg mikil næmi húðarinnar fyrir sólarljósi
- Óþægindi í handleggjum og fótum, vöðvakrampar, verkir í vöðvum, liðverkir, verkir í sinum
- Tíð þvaglát
- Þreyta (máttstol), hitatilfinning, þorsti

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á Ozawade

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Hvað inniheldur Ozawade

Virka innihaldsefnið er pitólísant.

#### Ozawade 4,5 mg tafla

Hver tafla inniheldur pitólísant hýdróklóríð sem jafngildir 4,45 mg af pitólísanti.

#### Ozawade 18 mg tafla

Hver tafla inniheldur pitólísant hýdróklóríð sem jafngildir 17,8 mg af pitólísanti.

Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, krospóvídón, talkúm, magnesíumstereat, vatnsfrí kísilkvoða, pólývínýlakóhól, títaníumdíoxíð, makrógól 3350.

### Lýsing á útliti Ozawade og pakkningastærðir

Ozawade 4,5 mg er hvít, kringlótt, filmuhúðuð, tvíkúpt 3,7 mm tafla sem merkt er með „5“ á annarri hliðinni.

Ozawade 18 mg er hvít, kringlótt, filmuhúðuð, tvíkúpt 7,5 mm tafla sem merkt er með „20“ á annarri hliðinni.

Ozawade er fáanlegt í glasi með 30 töflum eða 90 töflum.

Ozawade 4,5 mg: Fæst í pakkningum sem innihalda 1 glas með 30 töflum eða pakkningum sem innihalda 1 glas með 90 töflum.

Ozawade 18 mg: Fæst í pakkningum sem innihalda 1 glas með 30 töflum eða pakkningum sem innihalda 1 glas með 90 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frakkland

### Framleiðandi

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**  
Bioprojet Benelux

**Lietuva**  
Bioprojet Pharma



0032(0)78050202  
[info@bioprojet.be](mailto:info@bioprojet.be)

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH  
030/3465 5460-0  
[info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Frakkland**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

0033 (0)1 47 03 66 33  
[contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Bioprojet Benelux  
0032(0)78050202  
[info@bioprojet.be](mailto:info@bioprojet.be)

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Bioprojet Benelux N.V.  
088 34 34 100  
[info@bioprojet.nl](mailto:info@bioprojet.nl)

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Bioprojet Italia srl  
+39 02 84254830  
[info@bioprojet.it](mailto:info@bioprojet.it)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.