

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ozawade 4.5 mg pilloli miksija b'rita

Ozawade 18 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ozawade 4.5 mg pillola miksija b'rita

Kull pillola fiha pitolisant hydrochloride ekwivalenti għal 4.45 mg ta' pitolisant.

Ozawade 18 mg pillola miksija b'rita

Kull pillola fiha pitolisant hydrochloride ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Ozawade 4.5 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita bajda, tonda, mżaqqa miż-żewġ naħat, b'dijametru ta' 3.7 mm, immarkata b'"5" fuq naħa waħda.

Ozawade 18 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita bajda, tonda, mżaqqa miż-żewġ naħat, b'dijametru ta' 7.5 mm, immarkata b'"20" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ozawade huwa indikat biex itejjeb l-istat imqajjem u jnaqqas in-nghas eċċessiv matul il-jum (EDS, *excessive daytime sleepiness*) f'pazjenti adulti b'apnea ostruttiva tal-irqad (OSA, *obstructive sleep apnea*) li l-EDS tagħhom ma ġiex ittrattat b'mod sodisfaċenti minn, jew li ma ttollerawx sew, terapija primarja tal-OSA, bħal pressjoni kontinwa pożittiva fil-passaġġ tan-nifs (CPAP, *continuous positive airway pressure*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament għandu jinbeda minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' OSA u riskju kardjovaskulari. Il-marda ta' OSA għandha tiġi vvalutata mill-ġdid kull sena.

Ozawade mhuwiex terapija għall-ostruzzjoni sottostanti tal-passaġġ tan-nifs f'pazjenti b'OSA. It-terapija primarja tal-OSA għandha tinżamm jew tinghata mill-ġdid perjodikament f'pazjenti li ma jittollerawx it-terapija primarja tal-OSA.

Pożoloġija

Pitolisant għandu jintuża fl-inqas doża effettiva, skont ir-rispons u t-tolleranza tal-pazjent individwali, u skont skema ta' titrazzjoni 'l fuq, mingħajr ma tinqabeż id-doża ta' 18 mg/kuljum:

- Ġimġha 1: doża inizjali ta' 4.5 mg (pillola waħda ta' 4.5 mg) kuljum.

- Ġimġha 2: id-doża tista' tiżdied għal 9 mg (żewġ pilloli ta' 4.5 mg) kuljum.
- Ġimġha 3: id-doża tista' tiżdied għal 18 mg (pillola waħda ta' 18 mg) kuljum jew titnaqqas għal 4.5 mg (pillola waħda ta' 4.5 mg) kuljum.

Fi kwalunkwe hin, id-doża tista' titnaqqas (għal 4.5 mg kuljum) jew tiżdied (sa 18 mg kuljum) skont il-valutazzjoni tat-tabib u r-rispons tal-pazjent.

Id-doża totali ta' kuljum għandha tingħata bħala doża waħda filgħodu matul il-kolazzjon.

Manteniment tal-effikaċja

Minhabba li d-data dwar l-effikaċja fit-tul hija limitata (ara sezzjoni 5.1), il-kontinwità tal-effikaċja tat-trattament għandha tiġi evalwata regolament mit-tabib.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm data limitata disponibbli fl-anzjani. Għalhekk, id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat skont ir-rispons u t-tolleranza individwali tagħhom.

Insomnija kienet irrappurtata f'rata oġġla fl-anzjani u id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat kif xieraq (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhuwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif.

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B), il-perjodu ta' titrazzjoni għandu jkun f'passi ta' titrazzjoni 'l fuq kull ġimagħtejn minflok f'wieħed wara l-bidu tat-trattament, minhabba l-*half-life* itwal mistennija u l-esponiment oġġla, u eventwalment jista' jiġi kkunsidrat aġġustament fid-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat skont ir-rispons u t-tolleranza tal-individwu (ara sezzjoni 5.2).

Pitolisant huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Ozawade fil-popolazzjoni pedjatrika f'Apnea Ostruttiva tal-Irqad (OSA).

Fenotip ta' metabolizzaturi ta' CYP2D6 (Jekk magħruf)

Meta mqabbel ma' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6, huwa osservat esponiment sistemiku oġġla (sa 3 darbiet) f'metabolizzaturi dgħajfin ta' CYP2D6 u huwa osservat esponiment aktar baxx (b'0.8 darbiet) f'metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6. L-ebda differenza fl-esponiment sistemiku ma hija osservata bejn metabolizzaturi estensivi u dawk intermedji ta' CYP2D6.

Fl-iskema ta' titrazzjoni 'l fuq, inkrement tad-doża għandu jkollu dan l-esponiment oġġla fil-metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6, u eventwalment jista' jiġi kkunsidrat aġġustament fid-dożaġġ f'pazjenti b'genotip magħruf ta' metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6, skont ir-rispons u t-tolleranza tal-individwu (ara sezzjoni 5.2). Barra dan, ebda rakkomandazzjoni dwar doża ma tista' tingħata attwalment għal metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6 li jieħdu induttur ta' CYP3A, għaliex il-PK mhix magħrufa attwalment f'dan is-sottogrupp tal-popolazzjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

Treddiġh (ara s-sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi psikjatriċi

Pitolisant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi bħal ansjetà severa u depressjoni severa b'riskju ta' ħsibijiet suwiċidali. Ideat ta' suwiċidju kien irrappurtat f'pazjenti bi storja psikjatrika ttrattati b'pitolisant.

Indeboliment tal-fwied

Pitolisant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u l-kors tad-dożaġġ għandu jiġi adattat skont is-sezzjoni 4.2.

Disturbi gastrointestinali

Reazzjonijiet ta' disturbi gastrici kienu rrapportati b'pitolisant, għaldaqstant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti b'disturbi gastrici relatati mal-aċidu (ara sezzjoni 4.8) jew meta jingħata ma' irritanti tal-istonku bħal kortikosteroidi jew NSAID (ara sezzjoni 4.5).

Disturbi fin-nutrizzjoni

Pitolisant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti b'obesità severa jew b'anoressija severa (ara sezzjoni 4.8). Fil-każ ta' tibdil sinifikanti fil-piż, it-ttrattament għandu jiġi evalwat mill-ġdid mit-tabib.

Disturbi fil-qalb

F'żewġ studji dedikati dwar il-QT, dozi supratherapewtiċi ta' pitolisant (6-12-il darba d-doża terapewtika, jiġifieri 108 mg sa 216 mg) ipproduċew biss titwil ħafif għal moderat tal-intervall tal-QTc (10-13 ms). Madankollu, pazjenti b'mard kardijaku, pressjoni għolja, f'riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi magġuri (MACE, major adverse cardiovascular events), komedikati bi prodotti mediċinali oħra li jtawwlu l-QT jew magħrufa li jżidu r-riskju ta' disturbi ta' ripolarizzazzjoni, jew komedikati bi prodotti mediċinali li jżidu b'mod sinifikanti l-proporzjon tas-C_{max} u l-AUC ta' pitolisant (ara sezzjoni 4.5) jew pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jew tal-fwied moderat (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Epilessija

Konvulzjonijiet kienu rrapportati f'dozi għoljin f'mudelli tal-annimali (ara sezzjoni 5.3). Fi provi kliniċi, każ wieħed ta' aggravament ta' epilessija kien irrappurtat f'pazjent wieħed b'epilessija. Għandu tintuża kawtela f'pazjenti b'epilessija severa.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-ttrattament u tal-inqas għal sa 21 jum wara t-twaqqif tat-ttrattament (ibbażat fuq il-*half-life* ta' pitolisant/il-metaboliti). Pitolisant jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Għalhekk, metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effettiva għandu jintuża jekk il-pazjenta mara tkun qiegħda tuża kontraċettivi ormonali (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Il-kombinazzjoni ta' pitolisant ma' sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom margni terapewtiku dejjaq għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).

Abbuż tal-medicina, effett ta' rebound

Fi studju speċifiku, pitolisant ma wera l-ebda sinjal jew wera sinjal baxx ħafna li jissuġġerixxi abbuż fid-doża terapewtika attwali ta' 36 mg u f'doži sa 216 mg; konsegwentement, il-potenzjal għal abbuż tal-medicina jew użu bħala droga rikreattiva b'pitolisant huwa baxx ħafna.

L-ebda effett *rebound* ma kien irrappurtat matul il-provi kliniċi. Madankollu, it-twaqqif tat-trattament għandu jiġi mmonitorjat.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Antidipressanti

Antidipressanti tri- jew tetraċikliċi bi proprjetajiet kontra r-riċettur tal-istamini H1 (eż. imipramine, clomipramine, mirtazapine) jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' pitolisant minħabba li jistgħu jnaqqsu l-effett tal-istamina endoġenuża rilaxxata fil-moħħ mit-trattament u għandu jintuża alternattiv.

Anti-istamini

Anti-istamini (antagonisti tar-riċettur H1) li jaqsmu l-barriera ematoencefalika (eż. pheniramine maleate, chlorpheniramine, diphenhydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine) jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' pitolisant u għandu jintuża alternattiv.

Sustanzi li jtaawlu l-QT jew magħrufa li jżidu r-riskju ta' disturbi ta' ripolarizzazzjoni (eż. haloperidol, risperidone, erythromycine, clarithromycine, roxithromycine, loratadine, sildenafil)

Il-kombinazzjoni ma' pitolisant għandha ssir b'monitoraġġ b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

F'individwi li huma metabolizzaturi intermedji, estensivi (normali) jew ultrarapidi ta' CYP2D6, CYP2D6 hija l-enzima prinċipali involuta fil-bijotrasformazzjoni ta' pitolisant, u CYP3A huwa involut sa punt inqas. F'individwi li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6 jew li huma metabolizzaturi intermedji, estensivi jew ultrarapidi ta' CYP2D6 u li qed jiehdu indutturi ta' CYP3A, CYP3A huwa involut b'mod sinifikanti fil-bijotrasformazzjoni ta' pitolisant u CYP2D6 huwa involut sa punt inqas.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-metaboliżmu ta' pitolisant

- Inibituri ta' CYP2D6

Inibituri ta' CYP2D6 x'aktarx li jkollhom effett fuq il-farmakokinetika ta' pitolisant f'individwi li huma metabolizzaturi intermedji u estensivi jew metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6 u li ma jhdux indutturi ta' CYP3A, iżda mhux f'individwi li huma metabolizzaturi dgħajfa jew metabolizzaturi intermedji u estensivi ta' CYP2D6 jew metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6 u li qed jiehdu indutturi ta' CYP3A. Eventwalment jista' jiġi kkunsidrat aġġustament tad-dożaġġ matul il-kombinazzjoni, skont ir-rispons u t-tolleranza tal-individwu.

L-għoti fl-istess hin ta' pitolisant ma' paroxetine jzid b'mod sinifikanti l-proporzjon medju ta' C_{max} u AUC_{0-72h} ta' pitolisant b'madwar 1.5 darbiet u darbtejn, rispettivament. Minħabba ż-żieda ta' darbtejn fl-esponiment għal pitolisant, l-għoti fl-istess hin tiegħu ma' inibituri ta' CYP2D6 (eż. paroxetine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet) għandu jsir b'kawtela.

- Indutturi tal-enzima

L-indutturi ta' CYP3A x'aktarx li jkollhom effett fuq il-farmakokinetika ta' pitolisant f'metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6 u metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6 u l-effett tagħhom f'dawn il-popolazzjonijiet bħalissa mhux magħruf. Għandu jsir monitoraġġ kliniku meta ż-żewġ sustanzi attivi jiġu kkombinati u, eventwalment aġġustament tad-dożaġġ matul il-kombinazzjoni u gimgha wahda wara t-trattament b'induttur.

L-ghoti fl-istess hin ta' pitolisant ma' rifampicin f'dozi multipli jnaqqas b'mod sinifikanti l-proporzjon medju ta' C_{max} u ta' AUC ta' pitolisant b'madwar 0.6 u 0.5 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-ghoti fl-istess hin ta' pitolisant ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) għandu jsir b'kawtela. B'St John's Wort (Hypericum Perforatum), minhabba l-effett induttur ta' CYP3A4 qawwi tiegħu, għandha tintuża l-kawtela meta jittiehed fl-istess hin ma' pitolisant.

- Inibituri ta' CYP3A4

Inibituri ta' CYP3A x'aktarx li jkollhom effett fuq il-farmakokinetika ta' pitolisant f'metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6 u l-effett tagħhom f'din il-popolazzjoni bħalissa mhux magħruf. Il-kombinazzjoni ta' pitolisant ma' meraq tal-grejpfrut u itraconazole giet evalwata f'voluntiera f'saħħithom. Ma giet evidenzjata l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament rilevanti bejn medicina u oħra b'xi wahda minn dawn il-kombinazzjonijiet. Madankollu, fuq il-bazi tal-mogħdija ta' bijotrasformazzjoni għandha tiġi eżerċitata kawtela f'individwi li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6 minhabba tnaqqis sinifikanti fl-eliminazzjoni u żieda fl-esponiment.

- Oħrajn

Fi studju kliniku ta' dozi multipli, il-kombinazzjoni ta' pitolisant ma' probenecid tnaqqas l-AUC ta' pitolisant b'madwar 0.7 darbiet. Il-mekkanizmu sottostanti mhux magħruf. Eventwalment jista' jiġi kkunsidrat aġġustament tad-dożaġġ matul il-kombinazzjoni, skont ir-rispons u t-tolleranza tal-individwu.

Prodotti medicinali li pitolisant jista' jaffettwa l-metaboliżmu tagħhom

- Sottostrati ta' CYP3A4 u CYP2B6

Studju ta' induzzjoni kliniku wera li pitolisant huwa induttur dgħajfef ta' CYP3A (tnaqqis ta' 0.2 darbiet fl-esponiment għal midazolam). Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' pitolisant mas-sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom margini terapewtiku dejjaq (eż. immunosoppressivi, docetaxel, inibituri ta' kinase, cisapride, pimozide, halofantrine) għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4). B'sottostrati ta' CYP3A4, CYP2C (eż. repaglinide, phenytoin, warfarin), P-gp (eż. dabigatran, digoxin) u UGT (eż. morfina, paracetamol, irinotecan) oħrajn, għandha tintuża l-kawtela b'monitoraġġ kliniku tal-effikaċja tagħhom.

Pitolisant jista' jnaqqas l-esponiment għal kontraċettivi orali u għandu jintuża metodu ieħor ta' kontraċezzjoni affidabbli addizzjonali (ara sezzjoni 4.6).

- Sottostrat ta' OCT1

Pitolisant jista' jkun inibitur klinikament rilevanti ta' OCT1 ibbażat fuq *data in vitro* u tista' ssehh interazzjoni klinikament rilevanti b'sottostrati ta' OCT1 (eż. metformin).

Anki jekk ir-rilevanza klinika ta' dan l-effett ma tkunx giet stabbilita, hija rrakkomandata l-kawtela meta pitolisant jingħata ma' sottostrat ta' OCT1 (eż. metformin (biguanides)) (ara sezzjoni 5.2).

- Oħrajn

Il-kombinazzjoni ta' pitolisant ma' modafinil jew sodium oxybate giet evalwata f'voluntiera f'saħħithom, f'dozi terapewtiċi. Ma giet evidenzjata l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament rilevanti bejn il-medicini b'modafinil jew sodium oxybate u l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ meta pitolisant jingħata flimkien ma' dawg it-trattamenti kurrenti tas-sintomi ta' OSA.

Pitolisant inaqqas l-esponiment għal olanzapine b'0.3 darbiet.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u tal-inqas għal sa 21 jum wara t-twaqqif tat-trattament (ibbażat fuq il-*half-life* ta' pitolisant/il-metaboliti). Pitolisant/il-metaboliti jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Għalhekk, metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effikaċi għandu jintuża jekk il-pazjenta mara tkun qiegħda tuża kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' pitolisant f'nisja tqal. Studji f'annimali wrew tossiċità riproduttiva, b'inkluzjoni tat-teratogenoċità. Fil-firien, pitolisant/il-metaboliti ntwerew li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta (ara sezzjoni 5.3).

Pitolisant ma għandux jintuża matul it-tqala, sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jaqbiż ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Studju fl-annimali wera l-eliminazzjoni ta' pitolisant/il-metaboliti fil-ħalib. Għalhekk, it-treddigh huwa kontra-indikat matul it-trattament b'pitolisant (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Studju fl-annimali wera effetti fuq il-parametri tas-semen, mingħajr impatt sinifikanti fuq il-prestazzjoni riproduttiva fl-irġiel u tnaqqis fuq il-perċentwal ta' feti ħajjin fin-nisja ttrattati (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pitolisant għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Pazjenti b'livelli mhux normali ta' ngħas li jieħdu pitolisant għandhom jingħataw il-parir li jista' jkun li l-livell ta' stat imqajjem tagħhom ma jirritornax għan-normal. Pazjenti b'ngħas eċċessiv matul il-jum, inkluzi dawk li jieħdu pitolisant, għandhom jiġu vvalutati mill-ġdid b'mod frekwenti għall-grad tagħhom ta' ngħas u, jekk xieraq, għandhom jingħataw il-parir li jevitaw is-sewqan jew li jevitaw kwalunkwe attività potenzjalment perikoluża oħra.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi frekwenti huma uġiġħ ta' ras 12.4%, insomnja (kull tip) 8.9%, dardir 3.3%, ansjetà 2.2%, uġiġħ addominali 2.8%, vertiġni 1.7% u dijarea 1%.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rappurtati b'pitolisant matul studji kliniċi u huma elenkati hawn taħt skont it-terminu ppreferut ta' MedDRA skont is-sistema ta' klassifika tal-organi u l-frekwenza; il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/100$), komuni ($\geq 1/10$ sa $< 1/1,000$), mhux komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10,000$), rari ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/10,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$); fi ħdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni li fiha s-serjetà dejjem tonqos:

	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux komuni
--	--------------	--------	-------------

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			Herpes zoster Infezzjoni virali tal-passaġġ respiratorju ta' fuq
Disturbi fid-demm u fis-sistema limfatika			Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fil-kolesterol fid-demm Żieda fil-pessjoni tad-demm Żieda fit-trigliceridi fid-demm Żieda fl-enzimi tal-fwied Żieda fit-transaminases
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Intolleranza għall-alkohol Żieda fl-aptit Ipoglicemija Tnaqqis fil-piż Żieda fil-piż
Disturbi psikjatriċi		Insomnja (kull tip) Disturbi ta' ansjetà Disturbi fl-irqad	Tqanqil konfużjonali Disturbi u disturbanzi ta' burdata depressa Biża' Irritabilità Disturbi fin-nervi Disturbi fil-libido Reazzjoni ta' paniku Sindromu tal-Irtirar
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħi ta' ras		Disturbi fl-irqad tar-ritmu ċirkadjan Sturdament Disġewsja Iperattività psikomotorja Emigranja Paraliżi tal-irqad Ipotonja
Disturbi fl-għajnejn			Għajnejn xotti Fotopsja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Vertiġini	Tinnite
Disturbi fil-qalb			Blokk atrioventrikulari tal-ewwel grad Palpitazzjonijiet Takikardija Ekstrasistoli ventrikulari Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma Żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	Fwawar ta' shana
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Titwib Sogħla

			Dispnea matul il-lejl
Disturbi gastrointestinali		Dardir/rimettar Ugìgh u skumdità addominali Dijarea	Stitikezza Halq xott Enterokolite Skolorazzjoni tal- ippurgar Disturbi gastrointestinali Riha fin-nifs Gass fl-istonku Emorragija fir-rektum Ipersekrezzjoni tal- bżieq
Disturbi fil-ġilda u fit- tessuti ta' taħt il-ġilda			Raxx Iperidrozi Ħakk Eritema Għaraq kiesaħ Tegħreq ħafna matul il- lejl Dermatite mix-xemx
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Skumdità fid-dirgħajn u r-riglejn Spażmi tal-muskoli Mijalgja Artralġja Tendonite
Disturbi fil-kliewi u fis- sistema urinarja			Pollakijurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Ugìgh u Skumdità	Astenja Deni Għatx

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ugìgh ta' ras u insomnja

Waqf studji kliniċi f'indikazzjoni ta' OSA, episodji ta' ugìgh ta' ras u insomnja kienu rrapportati (12.4% u 8.9%) aktar ta' spiss f'nisa (ugìgh ta' ras u insomnja) u f'pazjenti anzjani (insomnja). Ħafna minn dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu ħfief għal moderati (ara sezzjoni 4.2). Id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat kif xieraq.

Disturbi gastrici

Disturbi gastrici kkawżati minn acidità eċċessiva kienu rrapportati matul studji kliniċi fi 3.5% tal-pazjenti li rċevew pitolisant. Rati oġhla ta' dardir huma rrapportati fin-nisa. Dawn l-effetti kienu fil-parti l-kbira tagħhom ħfief għal moderati. Jekk jippersistu, jista' jinbeda trattament korrettiv b'inibitur tal-pompa tal-protoni.

Pazjenti b'BMI baxx/normali (<25)

Ugìgh ta' ras, insomnja, dardir u ansjetà kienu rrapportati f'rati oġhla f'pazjenti b'BMI baxx/normali. Id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat kif xieraq.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sintomi ta' doża eċċessiva ta' pitolisant jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, insomnja, irritabilità, dardir u uġiġħ addominali.

Ġestjoni

Fil-każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat rikoveru l-isptar u monitoraġġ tal-funzjonijiet vitali. M'hemm ebda antidotu identifikat b' mod ċar.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħrajn tas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX11.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pitolisant huwa antagonista/agonista invers tar-riċettur tal-istamini H3 attiv oralment li, permezz tal-imblokk ta' awtoricetturi tal-istamini jtejjeb l-attività tan-newroni istaminiġi tal-moħħ, sistema ta' qawmien maġġuri bi projezzjonijiet mifruxin għall-moħħ kollu. Barra minn hekk, pitolisant jimmodula sistemi ta' newtrotrażmetturi varji, u b'hekk iżid ir-rilaxx ta' acetylcholine, noradrenaline u dopamine fil-moħħ.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' pitolisant fit-trattament ta' Ngħas Eċċessiv Matul il-Jum (EDS, *Excessive Daytime Sleepiness*) f'pazjenti b'Apnea Ostruttiva tal-Irqad (OSA, *Obstructive Sleep Apnea*), ġiet studjata f'żewġ provi kliniċi pivotali: HAROSA I u HAROSA II.

HAROSA I studja l-effikaċja u s-sigurtà ta' pitolisant fit-trattament ta' Ngħas Eċċessiv Matul il-Jum f'pazjenti bis-sindromu ta' Apnea Ostruttiva tal-Irqad (OSA), u ttrattati bi Pressjoni Kontinwa Pożittiva fil-Passaġġ tan-Nifs (CPAP), imma li xorta waħda jilmentaw dwar Ngħas Eċċessiv Matul il-Jum (EDS). Dan kien studju prospettiv, multiċentriku, *randomised, double-blind* ta' pitolisant kontra placebo, fażi *double-blind* ta' 12-il ġimgħa. Ġew analizzati 244 pazjent (183 b'pitolisant, 61 bi placebo), 83% rġiel, medja ta' 53 sena, 12% ikbar minn 65 sena. Il-pazjenti kellhom ngħas eċċessiv matul il-jum (punteġġ tal-Iskala tan-Ngħas Epworth [ESS, *Epworth Sleepiness Scale*] ikbar minn jew ugwali għal 12) u kienu sottomessi għal terapija b'nCPAP għal perjodu minimu ta' 3 xhur u xorta waħda kienu qed jilmentaw minn Ngħas Eċċessiv Matul il-Jum minkejja l-isforzi li saru qabel biex jiksbu nCPAP effiċjenti.

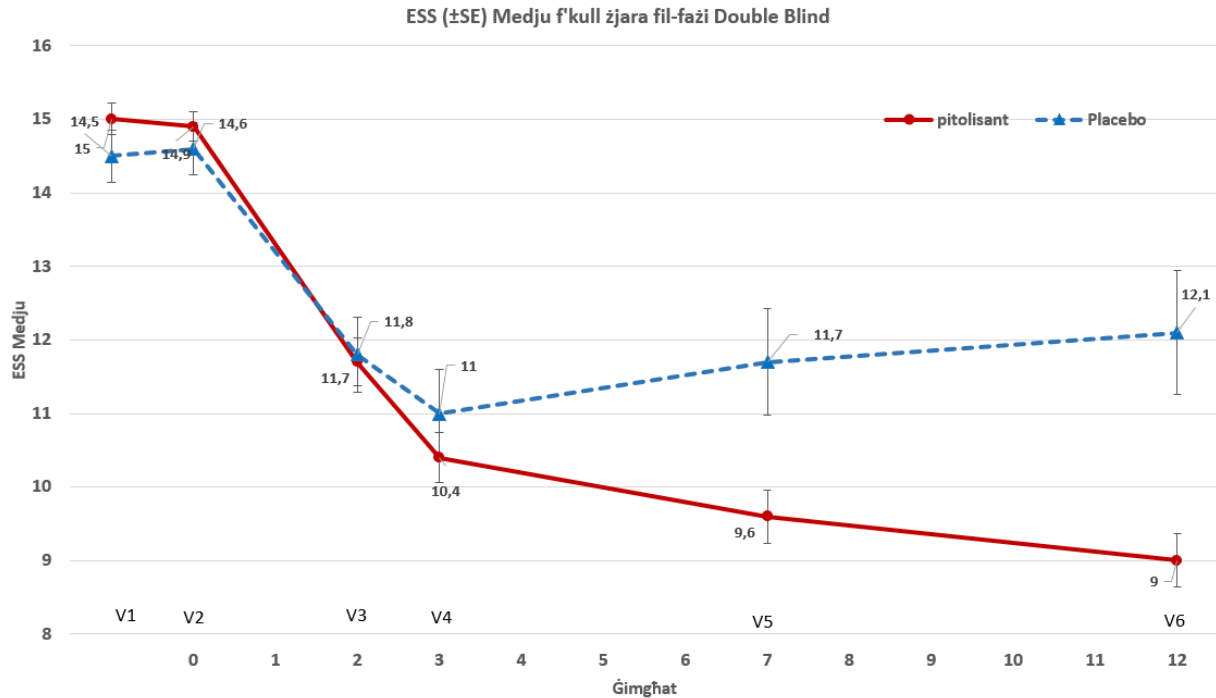
Il-varjabbli primarju tal-effikaċja kien il-bidla fil-Punteġġ tal-Iskala Epworth (ESS) bejn il-linja bażi u t-tmiem tat-trattament. Matul il-faży *double-blind*, id-doża massima preskritta kienet ta' 18 mg għal 79.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament attiv u għal 88.5% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. Id-doża massima tintlaħaq wara titrazzjoni ta' tliet ġimgħat, li tibda b'4.5 mg.

Wara 12-il ġimgħa trattament DB, titjib sinifikanti tal-ESS kien irrapportat b'pitolisant meta mqabbel ma' placebo (tabella 1).

Tabella 1: harsa ġenerali tar-rizultati tal-Effikaċja wara 12-il ġimgha f'HAROSA I

Parametri	Grupp ta' trattament (n)	Punteġġ tal-linja bażi (f'V2)	Punteġġ finali (f'V6)	Bidla	Differenza mill-plaċebo CI ta' 95%	Valur-P
ESS (SD)	Plaċebo (61)	14.6 (2.8)	12.1 (6.4)	-2.75	2.6[-3.9;-1.4]	P<0.001
	Pitolisant (183)	14.9 (2.7)	9 (4.8)	-5.52		

Figura 1 Bidliet fil-punteġġ tal-Iskala ta' Nghas Epworth (ESS) fl-istudju P09-08 Fażi Double-Blind - Popolazzjoni ITT (N=244)



HAROSA II studja l-effikaċja u s-sigurtà ta' pitolisant fit-ttrattament ta' Nghas Eċċessiv Matul il-Jum f'pazjenti bis-sindromu ta' Apnea Ostruttiva tal-Irqad (OSA) li jirrifjutaw terapija bi Pressjoni Kontinwa Pożittiva fil-Passaġġ tan-Nifs (CPAP). Dan kien studju prospettiv, multicentru, *randomised, double-blind* ta' pitolisant kontra plaċebo, fażi *double blind* ta' 12-il ġimgha segwita minn fażi ta' estensjoni *open-label* ta' 40 ġimgha. Ġew analizzati 268 pazjent (201 b'pitolisant, 67 bi plaċebo), 75% rġiel, medja ta' 52 sena, 12% ikbar minn 65 sena. Il-pazjenti kellhom punteġġ tal-Iskala ta' Nghas Epworth [ESS] ikbar minn jew ugwali għal 12 u kienu qed jirrifjutaw li jiġu ttrattati b'terapija b'nCPAP, u xorta kienu qed jilmentaw minn Nghas Eċċessiv Matul il-Jum.

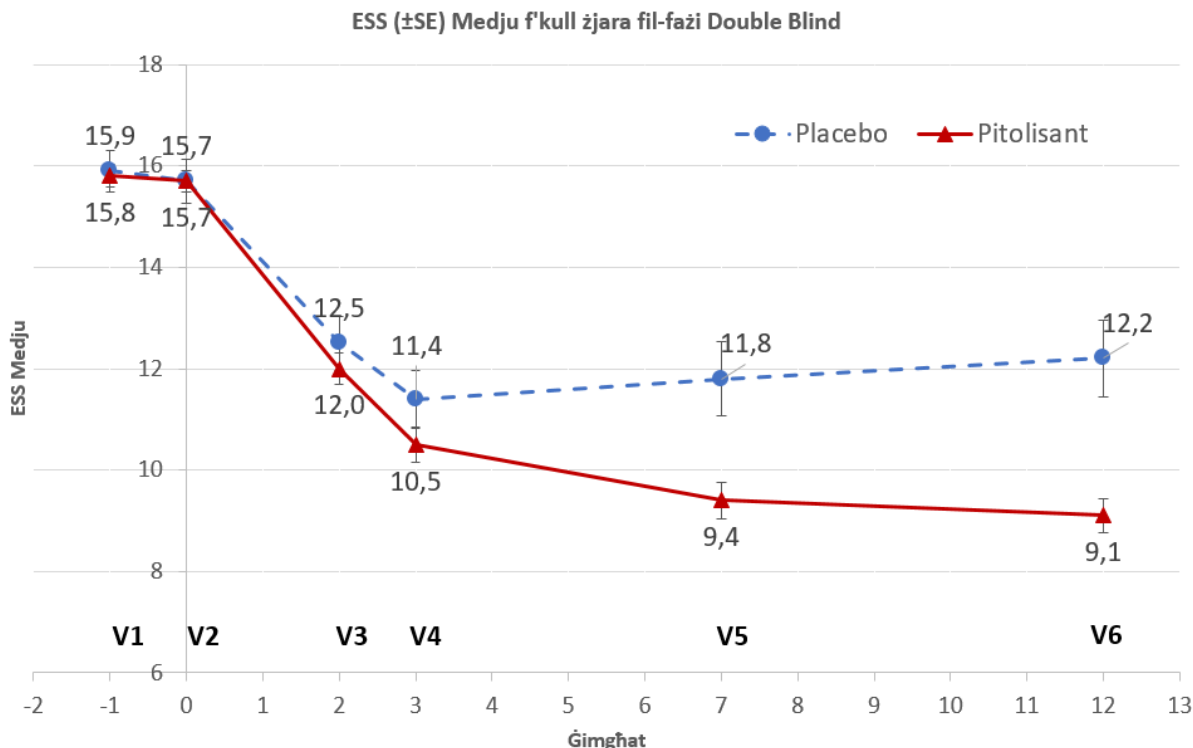
Il-varjabbli primarju tal-effikaċja kien il-bidla fil-Punteġġ tal-Iskala Epworth (ESS) bejn il-linja bażi u t-tmiem tat-ttrattament. Matul il-fażi *double-blind*, id-doża massima preskritta kienet ta' 18 mg għal 82.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament attiv u għal 86.6% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Wara 12-il ġimgha trattament DB, titjib sinifikanti tal-ESS ġie rrapportat b'pitolisant meta mqabbel ma' plaċebo (mudell ANCOVA li jaġġusta għall-ESS u l-BMI f'V2 u ċentru ta' studju bħala effett każwali) (Tabella 2).

Tabella 2: harsa ġenerali tar-rizultati tal-Effikaċja wara 12-il ġimgha f'HAROSA II

Parametri	Grupp ta' trattament (n)	Punteġġ tal-linja bażi (f'V2)	Punteġġ finali (f'V6)	Bidla	Differenza mill-plaċebo CI ta' 95%	Valur-P
ESS (SD)	Plaċebo (67)	15.7 (3.6)	12.2 (6.1)	-3.6	-2.8 [-4.0;-1.5]	P<0.001
	Pitolisant (201)	15.7 (3.1)	9.1 (4.7)	-6.3		

Figura 2 Bidliet fil-puntegġ tal-Iskala ta' Nghas Epworth (ESS) fl-istudju P09-09 Fażi *Double-Blind* - Popolazzjoni ITT (N=268)



F'analisi estiża ż-żewġ provi HAROSA ġew imqabbla u kkombinati, u wrew titjib sinifikanti b'pitolisant meta mqabbel ma' placebo fuq il-parametri ewlenin (ESS, test OSleR, Skala tal-Gheja Pichot u CGI).

Tabella 3: Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja f'analisi miġbura HAROSA I - HAROSA II

	Medja	CI ta' 95%	p
Test OSleR ⁽¹⁾	1.18	1.02, 1.35	P=0.022
Skala ta' gheja Pichot ⁽²⁾	-1.27	-2.30, -0.23	P=0.017
CGI ⁽³⁾	-0.63	-0.84, -0.47	P<0.001

- 1) proporzjon medju pitolisant/placebo
- 2) effett tat-ttrattament
- 3) differenza pitolisant-placebo

Data open-label

Pazjenti li pparteċipaw fil-perjodu ta' 12-il ġimgħa *double-blind* tal-istudju HAROSA I u HAROSA II, setgħu jipparteċipaw fil-fażi *open-label* ta' 40 ġimgħa. L-għan primarju tal-fażi *open-label* kien is-sigurtà u l-effettività fit-tul ta' pitolisant sa 18 mg/jum. Iz-żamma tal-effett ta' pitolisant fl-EDS f'pazjenti b'OSA ma gietx stabbilita fi provi *blinded*, ikkontrollati bi placebo. F'HAROSA I, 1.5% tal-pazjenti waqqfu l-parteċipazzjoni fl-istudju matul il-fażi *open-label*, minhabba nuqqas ta' effikaċja u 4.0% minhabba avvenimenti avversi. F'HAROSA II, 1.3% tal-pazjenti waqqfu l-parteċipazzjoni fl-istudju matul il-fażi *open-label* minhabba nuqqas ta' effikaċja u 2.5% minhabba avvenimenti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Ozawade f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-Apnea Ostruttiva tal-Irqad (OSA) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-esponiment għal pitolisant f'voluntiera f'saħħithom ġie vvalutat fi studji li jinvolvu aktar minn 200 individwu li rċewew doġi ta' pitolisant f'għoti waħdieni ta' mhux aktar minn 216 mg u għal perjodu ta' żmien ta' mhux aktar minn 28 jum.

Assorbiment

Pitolisant jiġi assorbit tajjeb u malajr bil-koncentrazzjoni massima fil-plażma tintlaħaq bejn wieħed u ieħor tliet sigħat wara l-għoti. Is- C_{max} u l-AUC fl-istat fiss (medja ġeometrika, CV%) tad-doġa terapewtika (18 mg) huma 35.5 ng/mL (59.2%) u 378 ng.h/mL (86.3%), rispettivament.

Wara għoti ripetuti, l-istat fiss jintlaħaq wara 5-6 ijiem ta' għoti u dan iwassal għal żieda fil-livell fis-serum ta' madwar darbtejn. Il-varjabilità bejn individwu u ieħor hija pjuttost għolja (Geom CV% ta' 59.2 u 86.3 għal C_{max} u AUC_{0-24} rispettivament), b'xi voluntiera juru profil għoli barra min-normal (mingħajr kwistjonijiet ta' tolleranza).

Il-farmakokinetika ta' pitolisant mhix influwenzata minn teħid ta' ikel fl-istess ħin.

Distribuzzjoni

Pitolisant jesebixxi rbit għoli mal-proteini fis-serum (>91.4-95.2%) u juri bejn wieħed u ieħor distribuzzjoni ugwali bejn iċ-ċelloli ħomor tad-demm u l-plażma.

Pitolisant huwa distribwit b'mod wiesa' b'volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' 5-10 L/kg.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' pitolisant fil-bnedmin huwa kkaratterizzat sew u jirrappreżenta r-rota ewlenija ta' eliminazzjoni. Il-metaboliti mhux konjugati maġġuri huma forom maqsumin ta' pitolisant li jwasslu għal metaboliti tal-carboxylic acid maġġuri inattivi, bi tlieta minnhom li huma maġġuri u f'livell inqas ħamsa li huma derivattivi hydroxylated/ta' N-oxide f'diversi pożizzjonijiet li jinsabu fl-awrina u s-serum. Permezz tal-kombinament tal-kontribuzzjoni ta' enzima determinata *in vitro* mal-esponiment tal-metaboliti ewlenin identifikati fl-istudju tal-bilanċ tal-massa, il-kontribuzzjoni ġenerali stmata ta' enzimi CYP fil-metabolizmu ta' pitolisant hija ta' 60% għal CYP2D6 u ta' ~ 30% għal CYP3A4/3A5 meta l-fenotip CYP2D6 huwa metabolizzatur estensiv. Ġew identifikati bosta metaboliti kkonjugati, b'dawk maġġuri (inattivi) li huma żewġ konjugati tal-glycine tal-metaboliti tal-carboxylic acid ta' pitolisant u glucuronide ta' metabolit tal-ketone ta' pitolisant desaturat ta' monohydroxy.

Inibizzjoni/Induzzjoni

Fuq il-mikrosomi tal-fwied, pitolisant u l-metaboliti maġġuri tiegħu ma jinibixxux b'mod sinifikanti l-attivitajiet taċ-ċitokromi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 jew CYP3A4 u tal-isoform ta' uridine diphosphate glucuronosyl transferases UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 u UGT2B7 sa koncentrazzjoni ta' 13.3 μ M, livell ferm oghla mil-livelli milħuqin bid-doġa terapewtika. Pitolisant huwa inibitur ta' CYP2D6 b'qawwa moderata ($IC_{50} = 2.6 \mu$ M).

Abbażi ta' *data in vitro*, pitolisant u l-metaboliti ewlenin tiegħu jistgħu jinduċu CYP3A4 u CYP2B6 f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi u permezz ta' estrapolazzjoni, CYP2C, UGTs u P-gp. Sar studju kliniku biex jivvaluta l-effett ta' pitolisant fuq CYP3A4 u CYP2B6 bl-użu ta' midazolam u bupropion bħala sottostrat mudell ta' CYP3A4 u CYP2B6, rispettivament. Pitolisant ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' bupropion u konsegwentement mhuwiex induttur ta' CYP2B6 jew ta' CYP1A2 u għandu jitqies bħala induttur *borderline*/dgħajjef f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Studji *in vitro* jindikaw li pitolisant la huwa sottostrat u lanqas inibitur ta' P-glycoproteina u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). Pitolisant mhuwiex sottostrat ta' OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant mhuwiex inibitur sinifikanti ta' OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, jew MATE2K fil-koncentrazzjoni ttestjata. Pitolisant juri inibizzjoni akbar minn 50% lejn OCT1 (trasportaturi tal-cations organiċi 1) f'1.33 μ M, l- IC_{50} estrapolat ta' pitolisant huwa 0.795 μ M (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Pitolisant għandu *half-life* fil-plażma ta' 10-12-il siegħa. L-eliminazzjoni tinkiseb prinċipalment permezz tal-awrina (madwar 90%) permezz ta' metaboliti mhux konjugati-farmakoloġikament inattivi u metaboliti konjugati ta' glycine u glucuronide. Frazzjoni żgħira (2.3%) ġiet irkuprata fl-ippurgar.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Valutazzjoni ta' studju inkroċjat ta' *data* ta' doża waħda turi li l-esponimenti għal pitolisant jiżiedu proporzjonalment b'doži bejn 18 u 216 mg ta' pitolisant iżda ftit aktar minn proporzjonalment għad-doża fuq il-medda ta' doża klinika ta' 4.5 sa 18 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Huwa improbabli li jkun hemm differenzi klinikament rilevanti fil-PK ta' pitolisant minhabba s-sess. Pitolisant ma ġiex studjat f'popolazzjoni obeża b'BMI >40 Kg/m².

Anzjani

F'pazjenti ta' bejn 68 u 80 sena, il-farmakokinetika ta' pitolisant mhijiex differenti meta mqabbla ma' dik ta' pazjenti iżgħar fl-età (18 sa 45 sena). F'età ta' aktar minn 80 sena, il-kinetika wriet varjazzjoni hafifa mingħajr rilevanza klinika. Hemm *data* limitata disponibbli fl-anzjani. Għalhekk, id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat skont l-istat tal-fwied tagħhom (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

F'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi indebolita (stadji 2 sa 4 skont il-klassifikazzjoni internazzjonali tal-mard kroniku tal-kliwi, jiġifieri l-eliminazzjoni tal-kreatinina tkun bejn 15 u 89 mL/min), is-C_{max} u l-AUC kellhom it-tendenza li jiżiedu b'fattur ta' 2.5 (ara sezzjoni 4.2). Il-mekkanizmu sottostanti mhux magħruf.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A), l-AUC żdiedet b'fattur ta' 1.4 waqt li s-C_{max} baqgħet l-istess, imqabbel ma' voluntiera f'saħħithom normali.

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B), l-AUC żdiedet b'fattur ta' 2.4, waqt li s-C_{max} baqgħet l-istess, imqabbel ma' voluntiera f'saħħithom normali. Il-farmakokinetika ta' Pitolisant wara għoti ripetut f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġietx evalwata s'issa.

Razza

L-istudji kollha twettqu l-aktar f'Kawkassi (Kawkassi = 270; Suwed = 38; Asjatiċi = 20; Oħrajn = 3). Fuq il-bażi tad-*data* pprovduta mill-Applikant, l-esponiment jidher li huwa simili bejn ir-razez differenti.

Fenotipi ta' CYP2D6 u polimorfiżmu ta' CYP3A

L-esponiment għal pitolisant kien oġġla fil-metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6 wara doża waħda u fi stat fiss; is-C_{max} u l-AUC_(0-tau) kienu madwar 2.7 darbiet u 3.2 darbiet akbar f'Jum 1 u 2.1 darbiet u 2.4 darbiet akbar f'Jum 7. Il-*half-life* fis-serum ta' pitolisant kienet itwal f'metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6 meta mqabbla mal-metabolizzaturi estensivi.

F'individwi li huma metabolizzaturi intermedji, estensivi (normali) jew ultrarapidi ta' CYP2D6, CYP2D6 hija l-enzima prinċipali involuta fil-bijotrasformazzjoni ta' pitolisant, u CYP3A huwa involut sa punt inqas. Huwa improbabli li l-polimorfiżmi ġenetiċi f'CYP3A4 u CYP3A5 jkollhom effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' pitolisant.

F'dawn l-individwi, huma l-inibituri ta' CYP2D6 li se jkollhom effett fuq il-farmakokinetika ta' pitolisant, u mhux l-inibituri ta' CYP3A. F'individwi li huma metabolizzaturi ultrarapidi ta' CYP2D6, l-indutturi ta' CYP3A jistgħu jwasslu għal eliminazzjoni saħansitra aktar mgħaġġla ta' pitolisant u esponimenti aktar baxxi meta mqabbla mas-sottogruppi l-oħra. Dan jista' jirriżulta f'esponimenti taħt il-konċentrazzjonijiet terapewtiċi.

F'individwi li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6 jew li huma metabolizzaturi intermedji, estensivi jew ultrarapidi ta' CYP2D6 u li qed jiehdu indutturi ta' CYP3A, CYP3A huwa involut b'mod sinifikanti fil-bijotrasformazzjoni ta' pitolisant u CYP2D6 huwa involut sa punt inqas. Huwa biss f'dawn il-kundizzjonijiet li l-polimorfiżmi ġenetiċi f'CYP3A4 u 3A5 jista' jkollhom effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' pitolisant.

F'individwi li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6, l-inibituri u l-indutturi ta' CYP3A se jkollhom effett fuq il-farmakokinetika ta' pitolisant u l-inibituri ta' CYP2D6 sa livell inqas.

F'individwi li huma metabolizzaturi intermedji, estensivi jew ultrarapidi ta' CYP2D6 li jiehdu induttur ta' CYP3A, inibitur ta' CYP3A se jwassal għal tnaqqis fil-kontribuzzjoni ta' CYP3A għall-

metaboliżmu ġenerali. Madankollu, l-esponiment x'aktarx li huwa simili għal dak f'individwi li mhumiex qed jieħdu induttur ta' CYP3A. Għalhekk, f'din is-subpopolazzjoni, l-inibizzjoni ta' CYP3A x'aktarx li ma taffettwax il-farmakokinetika ta' pitolisant.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fil-firien, sehhew episodji konvulsivi riversibbli f' T_{max} , li jistgħu jkunu attribwibbli għal metabolit abbondanti f'din l-ispeċi iżda mhux fil-bnedmin. Fix-xadini, fl-ogħla doži, kienu rrapportati sinjali kliniċi relatati mas-CNS temporanji inkluż emesi, roġħda u konvulsjonijiet. Fl-ogħla doži, il-firien ipprezentaw xi tibdiliet istopatoloġiċi limitati f'xi organi (fwied, duwodenu, timu, glandola adrenali u pulmuni).

Pitolisant imblokka l-kanal hERG b' IC_{50} li jaqbeż il-konċentrazzjonijiet terapewtiċi u wassal għal titwil żgħir tal- QT_c fil-klieb.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, twettqu studji dwar id-dipendenza fuq il-mediċina u r-responsabbiltà dwar l-abbuż mill-mediċina fil-ġrieden, il-firien u x-xadini. Madankollu, ma tista' ssir l-ebda konkluzjoni definittiva dwar l-istudji tat-tolleranza, id-dipendenza u l-ġhoti mill-pazjent stess.

Pitolisant la kien ġenotossiku u lanqas karċinoġeniku.

Effett teratoġeniku ta' pitolisant kien osservat f'doži tossiċi għall-omm (margini ta' sigurtà tat-teratoġenicità ta' 7.3 u 2.6 fil-firien u fil-fniek, rispettivament). F'doži għoljin, pitolisant ikkawża anormalitajiet fil-morfoloġija tal-isperma u tnaqqis fil-motilità mingħajr ebda effett sinifikanti fuq l-indiċijiet tal-fertilità fil-firien irġiel u naqqas il-perċentwal ta' embrijuni ħajjin u zid it-telf wara l-impjantazzjoni fil-firien nisa (margni ta' sigurtà ta' 2.3). Dan ikkawża dewmien fl-iżvilupp wara t-twelid (margni ta' sigurtà ta' 2.3).

Pitolisant/il-metaboliti ntwerew li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta u li jgħaddu fil-ħalib tas-sider fl-animali.

Studji tat-tossiċità fost iż-żgħar

Studji tat-tossiċità fost iż-żgħar fil-firien urew li l-ġhoti ta' pitolisant f'doži għoljin induċa mortalità relatata mad-doża u episodju konvulsiv li jista' jkun attribwibbli għal metabolit abbondanti fil-firien iżda mhux fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E 460)
Crospovidone tat-tip A (E 1202)
Talc (E 553b)
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica (E 551)

Kisja

Poly (vinyl alcohol) (E 1203 (E1203))
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350 (E 1521E1521)
Talc (E 553b)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE - *high density polyethylene*) b'tapp b'kamin tal-polypropylene li jimmarka jekk ikun hemm tbaġħbis u li huwa rezistenti għat-tfal b'dessikant (silica gel).

Ozawade 4.5 mg

Disponibbli f'pakketti li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola jew flixxun wieħed ta' 90 pillola.

Ozawade 18 mg

Disponibbli f'pakketti li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola jew flixxun wieħed ta' 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KUNDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4.5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristrettatata-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KUNDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ozawade 4.5 mg pilloli miksija b'rita
pitolisant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha pitolisant hydrochloride ekwivalenti għal 4.45 mg ta' pitolisant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ozawade 4.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ozawade 4.5 mg pilloli miksija b'rita
pitolisant
użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola
90 pillola

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ozawade 18 mg pilloli miksija b'rita
pitolisant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha pitolisant hydrochloride ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ozawade 18 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ozawade 18 mg pilloli miksija b'rita
pitolisant
użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola
90 pillola

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ozawade 4.5 mg pilloli miksija b'rita

Ozawade 18 mg pilloli miksija b'rita
pitolisant

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Ozawade u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ozawade
3. Kif għandek tiehu Ozawade
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ozawade
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ozawade u għalxiex jintuża

Ozawade fih is-sustanza attiva pitolisant.

Ozawade jintuża f'adulti b'apnea ostruttiva tal-irqad biex jittratta n-nghas eċċessiv matul il-jum. Dan jintuża meta jseħh nghas minkejja trattament bi pressjoni pożittiva kontinwa fil-passaġġ tan-nifs (CPAP, *continuous positive airway pressure*) jew f'pazjenti li ma ttollerawx CPAP.

Apnea ostruttiva tal-irqad hija kundizzjoni li għiegħlek tieqaf tiehu n-nifs għal mill-inqas 10 sekondi waqt l-irqad. Din tista' twassal għal nghas eċċessiv matul il-jum u tendenza li persuna torqod f'sitwazzjonijiet mhux adatti (attakki ta' nghas).

Is-sustanza attiva, pitolisant, taħdem fuq ir-ricetturi (miri) fuq iċ-ċelloli fil-moħħ li huma involuti fl-istimulazzjoni tal-viġilanza. Dan l-effett jgħin biex inaqqas in-nghas u l-għeja matul il-jum.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ozawade

Tihux Ozawade

- Jekk inti allergiku għal pitolisant jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek problemi severi tal-fwied, għaliex pitolisant normalment jitkisser fil-fwied u jistgħu jakkumulaw livelli żejda f'pazjenti li l-funzjoni tal-fwied tagħhom tkun għet indebolita b'mod sever.
- Jekk qiegħda tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Ozawade jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik:

- Jekk qatt kellek ansjetà jew depressjoni bi ħsibijiet li tagħmel suwiċidju.
- Jekk għandek problemi tal-fwied, minħabba li d-doża tiegħek jista' jkollha b'zonn tiġi agġustata.

- Jekk għandek ulċera gastrika jew tiegħu mediċini li jistgħu jirritaw l-istonku tiegħek bħal mediċini biex inaqqsu l-infjammazzjoni, peress li jistgħu jseħħu reazzjonijiet gastrici b'Ozawade.
- Jekk għandek piż żejjed jew piż baxx hafna, billi l-piż tiegħek jista' jiżdied jew jonqos waqt li tkun qed tiegħu Ozawade.
- Jekk għandek problemi tal-qalb. It-tabib tiegħek ikollu bżonn jiċċekkja dan regolarment waqt li tkun qed tiegħu Ozawade.
- Jekk għandek epilessija severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Ozawade.

Ozawade ma jissostitwixxi it-trattament primarju ta' OSA tiegħek bħal CPAP. Għandek tkompli tuża t-tali trattament kif ukoll Ozawade.

Tfal u adolexxenti

Ozawade m'għandux jittiehed minn tfal jew adolexxenti.

Mediċini oħra u Ozawade

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra. Ozawade jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra u mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Ozawade. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dozi tiegħek.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini antidepressanti bħal clomipramine, duloxetine, fluoxetine, imipramine, mirtazapine, paroxetine u venlafaxine
- bupropion, użat bħala antidepressant jew bħala għajnuna biex jgħin fit-twaqqif tat-tipjip
- mediċini għat-trattament ta' allergiji msejja antiistamini bħal pheniramine maleate, chlorpheniramine, diphenhydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine
- rifampicin, antibijotiku użat għat-trattament tat-tuberkulozi u xi infezzjonijiet oħra
- mediċini għall-epilessija (biex jipprevjenu aċċessjonijiet) bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin
- mediċini tal-qalb bħal digoxin u quinidine
- St John's Wort (*Hypericum perforatum*), rimedju erbali għad-depressjoni
- cinacalcet użat għat-trattament ta' mard tal-glandola paratiroidje
- terbinafine, użat għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali
- mediċini kontra d-dijabete bħal metformin u repaglinide
- mediċini għat-trattament tal-kanċer bħal docetaxel u irinotecan
- cisapride, użat għat-trattament ta' rifluss gastriku
- pimozide, użat għat-trattament ta' xi disturbi mentali
- halofantrine, użat għat-trattament tal-malarja
- efavirenz, mediċina antivirali għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV
- morfina, użata għat-trattament ta' uġiġh qawwi
- paracetamol, użat għat-trattament tal-uġiġh
- mediċini antikoagulanti (mediċini li jipprevjenu emboli tad-demem) bħal dabigatran u warfarin
- probenecid, użat għat-trattament tal-gotta
- mediċini għat-trattament ta' uġiġh, infjammazzjoni u deni bħal acetylsalicylic acid (aspirina), diclofenac, ibuprofen, meloxicam u naproxen
- kontraċettivi ormonali (mediċina għall-kontroll tat-twelid), ara wkoll taħt 'Tqala', hawn taħt.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Tqala

M'għandekx tieħu Ozawade waqt it-tqala sakemm int u t-tabib tiegħek ma tiddeċidux li għandek teħodha. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar ir-riskju li tieħu Ozawade waqt it-tqala. Jekk inti mara, għandek tuża kontraċettiv effettiv waqt it-trattament tiegħek b'Ozawade u għal mill-inqas 21 jum wara li twaqqaf it-trattament. Billi Ozawade jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettiv ormonali (medicina għall-kontroll tat-twelid), irid jintuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effettiva.

Treddiġh

Inti għandek tieqaf tredda' meta tibda tieħu Ozawade. Ozawade jgħaddi fil-halib fl-annimali.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tista' thossok bi nġhas jew il-hila tiegħek li tikkonċentra tista' tkun imdgħajfa. Għandek toqgħod attent b'attivitajiet li jeħtiegu attenzjoni bħal sewqan ta' karozza u maniġġjar ta' makkinarju. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert dwar kif il-kundizzjoni tiegħek taffettwa l-hila tiegħek biex issuq.

3. Kif għandek tieħu Ozawade

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament normalment jinbada b'doża ta' 4.5 mg darba kuljum, u gradwalment jizdied fuq tliet ġimgħat għall-iktar doża xierqa. Fi kwalunkwe ħin, it-tabib tiegħek jista' jżid jew inaqqas id-doża tiegħek skont kemm taħdem tajjeb il-medicina fuqek u kemm tittolleraha tajjeb. Id-doża massima ta' kuljum hija ta' 18 mg.

Jistgħu jgħaddu xi ftit tal-jiem qabel ma thoss il-benefiċċju tal-medicina u l-benefiċċju massimu normalment jinħass wara ftit ġimgħat.

Tibdix id-doża ta' Ozawade waħdek. Kwalunkwe bidla fid-dożaġġ għandha tiġi preskritta u mmonitorjata mit-tabib tiegħek.

Għal doża ta' 4.5 mg, ħu pillola waħda ta' 4.5 mg.

Għal doża ta' 9 mg, ħu żewġ pilloli ta' 4.5 mg.

Għal doża ta' 18 mg, ħu pillola waħda ta' 18 mg.

Ħu Ozawade darba kuljum mill-ħalq, filgħodu mal-kolazzjon tiegħek.

Tihux doża ta' Ozawade wara nofsinhar peress li jista' jkollok diffikultà biex torqod.

Jekk tieħu Ozawade aktar milli suppost

Jekk tieħu wisq pilloli ta' Ozawade, ikkuntattja l-eqreb dipartiment tal-emergenza fl-isptar tiegħek jew għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih. Jista' jkollok uġiġh ta' ras, uġiġh fl-istonku jew thossok ma tiflaħx jew irritabbli. Jista' jkollok ukoll diffikultajiet biex torqod. Ħu miegħek dan il-fuljett u kwalunkwe pillola li jifdal.

Jekk tinsa tieħu Ozawade

Jekk tinsa tieħu l-medicina tiegħek, ħu d-doża li jmiss fil-ħin normali, m'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Ozawade

Għandek tkompli tieġu Ozawade għal sakemm ikun qallek it-tabib tiegħek. Twaqqafx Ozawade f'daqqa waħdek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġh ta' ras

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Diffikultà biex torqod, problemi biex torqod, thossok anzjuż
- Thoss rasek iddur (vertiġni)
- Pressjoni tad-demem għolja
- Thossok ma tiflaħx, skumdità addominali (fiż-żaq), dijarea
- Uġiġh u skumdità

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Infezzjoni virali fil-passaġġ tan-nifs ta' fuq (riħ komuni), Ponot tad-deni
- Bidla fl-analiżi tal-fsada, valuri tad-demem anormali relatati mal-funzjoni tal-fwied, pressjoni tad-demem għolja, zieda fil-livell tal-kolesterol fid-demem
- Intolleranza għall-alkoħol, zieda fl-aptit, livell baxx ta' zokkor fid-demem, bidla fil-piż tal-ġisem
- Irritabilità, stat konfużjonali, biża', reazzjoni ta' paniku, interess sesswali mibdul jew miżjud, thossok depress, thossok nervuż
- Telf ta' bilanċ, problemi bir-ritmu tal-irqad, indeboliment tat-toghma, fażijiet f'daqqa u imprevedibbli ta' mobilità u immobilità, emigranja, paralizi tal-irqad, telf tal-kapaċità li twettaq attivitajiet fiżiċi
- Għajnejn xotti, preżenza ta' dwal iteptpu jew floaters fil-viżjoni
- Daqq jew żanzin fil-widna
- Ritmu irregolari tal-qalb, palpittazzjonijiet, rata tal-qalb mgħaġġla, rata tal-qalb mhux normali
- Fwawar ta' shana
- Titwib, sogħla, diffikultà biex tieġu n-nifs billejl
- Stitikezza, halq xott, disturbi tas-sistema diġestiva, infjammazzjoni tas-sistema diġestiva, skolorazzjoni fl-ippurġar, riħa fin-nifs, gass fl-istonku, fsada fir-rektum, tnixxija għolja ta' bżieq
- Eruzzjoni tal-ġilda, ħakk fil-wiċċ, ħmura fil-ġilda, għaraq kiesaħ, tegħreq hafna, tegħreq bil-lejl, sensitività għolja anormali tal-ġilda għad-dawl tax-xemx
- Skumdità fid-dirghajn u r-riġlejn, spażmi tal-muskoli, uġiġh fil-muskoli, uġiġh fil-ġogi, uġiġh fl-għeruq
- Awrina frekwenti
- Gheja, thossok shun, thossok bil-għatx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina

5. Kif tahzen Ozawade

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ozawade

Is-sustanza attiva hija pitolisant.

Ozawade pillola ta' 4.5 mg

Kull pillola fiha pitolisant hydrochloride, ekwivalenti għal 4.45 mg ta' pitolisant.

Ozawade pillola ta' 18 mg

Kull pillola fiha pitolisant hydrochloride, ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, crospovidone, talc, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, poly(vinyl alcohol), titanium dioxide, macrogol 3350.

Kif jidher Ozawade u l-kontenut tal-pakkett

Ozawade 4.5 mg jiġi bħala pillola bajda, tonda, miksija b'rita ta' 3.7 mm, mżaqqa fuq żewġ naħat immarkata b'"5" fuq naħa waħda.

Ozawade 18 mg jiġi bħala pillola bajda, tonda, miksija b'rita ta' 7.5 mm, mżaqqa fuq żewġ naħat immarkata b'"20" fuq naħa waħda.

Ozawade huwa disponibbli fi flixkun ta' 30 pillola jew 90 pillola.

Ozawade 4.5 mg: Disponibbli f'pakketti li fihom flixkun wiehed ta' 30 pillola jew pakketti li fihom flixkun wiehed ta' 90 pillola.

Ozawade 18 mg: Disponibbli f'pakketti li fihom flixkun wiehed ta' 30 pillola jew pakketti li fihom flixkun wiehed ta' 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

Manifattur

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4.5 mg

Patheon

40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Bijoprojett 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

Franza

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Bijoprojett 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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.