

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Ozawade 4,5 mg filmom obalené tablety

Ozawade 18 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ozawade 4,5 mg filmom obalená tableta

Každá tableta obsahuje pitolisantium-chlorid, čo zodpovedá 4,45 mg pitolisantu.

Ozawade 18 mg filmom obalená tableta

Každá tableta obsahuje pitolisantium-chlorid, čo zodpovedá 17,8 mg pitolisantu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Ozawade 4,5 mg filmom obalená tableta

Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom 3,7 mm, na jednej strane označené číslom „5“.

Ozawade 18 mg filmom obalená tableta

Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom 7,5 mm, na jednej strane označené číslom „20“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Ozawade je indikovaný dospelým pacientom s obštrukčným spánkovým apnoe (obstructive sleep apnoea, OSA) na zlepšenie bdelosti a zmiernenie nadmernej dennej ospalosti (excessive daytime sleepiness, EDS), u ktorých EDS nebola uspokojivo liečená primárnou liečbou OSA, napr. sústavným pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP), alebo ktorí ju netolerovali.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s liečbou OSA a kardiovaskulárneho rizika. Ochorenie OSA by sa malo každý rok prehodnotiť.

Ozawade nie je určený na liečbu základnej obštrukcie dýchacích ciest u pacientov s OSA. Primárna liečba OSA by sa mala udržiavať alebo pravidelne znova začať podávať pacientom, ktorí netolerujú primárnu liečbu OSA.

#### Dávkovanie

Pitolisant sa má užívať v najnižšej účinnej dávke v závislosti od odpovede a tolerancie konkrétneho pacienta s použitím titrácie smerom nahor tak, aby sa neprekročila dávka 18 mg/deň:

- 1. týždeň: úvodná dávka 4,5 mg (jedna 4,5 mg tableta) denne,

- 2. týždeň: dávka sa môže zvýšiť na 9 mg (dve 4,5 mg tablety) denne,
- 3. týždeň: dávka sa môže zvýšiť na 18 mg (jedna 18 mg tableta) denne alebo znížiť na 4,5 mg (jedna 4,5 mg tableta) denne.

Dávka sa môže kedykoľvek znížiť (až na 4,5 mg denne) alebo zvýšiť (až na 18 mg denne) na základe posúdenia lekára a odpovede pacienta.

Celková denná dávka sa má podať ako jedna dávka ráno počas raňajok.

#### *Zachovanie účinnosti*

Keďže údaje o dlhodobej účinnosti sú obmedzené (pozri časť 5.1), lekár má pravidelne vyhodnocovať, či je liečba stále účinná.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití u starších pacientov. Dávkovanie sa má preto upraviť podľa ich individuálnej odpovede a tolerancie.

U starších pacientov bola nespavosť hlásená vo zvýšenej miere, a preto by sa dávka mala zodpovedajúcim spôsobom upraviť (pozri časť 4.8).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Nevyžaduje sa úprava dávky.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) by doba titrácie mala pozostávať z dvojtýždňových krokov titrácie nahor namiesto jedného, po začiatku liečby, vzhľadom na očakávaný dlhší polčas a väčšiu expozíciu, pričom u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene by sa prípadne mohla zväziť úprava dávky v závislosti od individuálnej odpovede a tolerancie (pozri časť 5.2).

Pitolisant je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) (pozri časť 4.3).

##### *Pediatrická populácia*

Použitie Ozawade v pediatrickej populácii s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA) nie je relevantné.

##### *Fenotyp metabolizátorov CYP2D6 (ak je známy)*

U pomalých metabolizátorov CYP2D6 je v porovnaní s extenzívnymi metabolizátormi CYP2D6 pozorovaná vyššia systémová expozícia (až 3-násobne vyššia) a u ultrarýchlych metabolizátorov CYP2D6 nižšia expozícia (0,8-násobne nižšia). Medzi extenzívnymi a stredne rýchlymi metabolizátormi CYP2D6 nie sú pozorované žiadne rozdiely v systémovej expozícii.

V schéme titrácie nahor by zvýšenie dávky malo zohľadňovať vyššiu expozíciu u pomalých metabolizátorov CYP2D6, pričom u pacientov so známym genotypom pomalého metabolizátora CYP2D6 by sa mohla zväziť úprava dávky v závislosti od individuálnej odpovede a tolerancie (pozri časť 5.2). Okrem toho, v súčasnosti nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie dávkovania pre ultrarýchlych metabolizátorov CYP2D6, ktorí užívajú induktor CYP3A, pretože farmakokinetika v tejto subpopulácii nie je v súčasnosti známa.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie).

Dojčenie (pozri časť 4.6).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Psychické poruchy

Pitolisant sa má podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí majú v anamnéze psychické poruchy, napríklad závažnú úzkosť alebo závažnú depresiu s rizikom samovražedných myšlienok. U pacientov s psychiatrickou anamnézou, ktorí sú liečení pitolisantom, boli hlásené samovražedné predstavy.

##### Porucha funkcie pečene

Pitolisant sa má podávať s opatrnosťou pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a režim dávkovania by sa mal upraviť podľa časti 4.2.

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Pri užívaní pitolisantu boli hlásené reakcie vo forme porúch funkcie žalúdka, a preto sa má podávať s opatrnosťou pacientom s poruchami funkcie žalúdka, ktoré súvisia so žalúdočnou kyselinou (pozri časť 4.8), alebo v prípade spoločného podávania s látkami, ktoré dráždia žalúdok, ako sú kortikosteroidy alebo NSAID (pozri časť 4.5).

##### Poruchy výživy

Pitolisant sa má podávať s opatrnosťou pacientom so závažnou obezitou alebo závažnou anorexiou (pozri časť 4.8). V prípade výraznej zmeny hmotnosti má lekár prehodnotiť liečbu.

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

V dvoch špecializovaných štúdiách intervalu QT viedli supratherapeutické dávky pitolisantu (6 až 12-násobok terapeutickú dávku, teda 108 mg až 216 mg) k miernemu až stredne výraznému predĺženiu intervalu QTc (10 – 13 ms). Pacienti s ochorením srdca, hypertenziou a rizikom závažných kardiovaskulárnych príhod (major adverse cardiovascular events, MACE), ktorí sa súběžne liečia inými liekmi predlžujúcimi interval QT alebo liekmi, o ktorých sa vie, že zvyšujú riziko porúch repolarizácie, ako aj pacienti, ktorí sa súběžne liečia liekmi, ktoré výrazne zvyšujú hodnotu  $C_{max}$  a pomer AUC pitolisantu (pozri časť 4.5), alebo pacienti so závažnou poruchou obličiek alebo stredne závažnou poruchou pečene (pozri časť 4.4) sa majú pozorne sledovať (pozri časť 4.5).

##### Epilepsia

Pri vysokých dávkach boli u zvieracích modeloch hlásené kŕče (pozri časť 5.3). V klinických skúšaníach bolo u jedného pacienta s epilepsiou hlásené zhoršenie epilepsie. U pacientov so závažnou epilepsiou sa má postupovať s opatrnosťou.

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 21 dní po skončení liečby (na základe polčasu pitolisantu/metabolitov). Pitolisant môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Ak teda pacientka užíva hormonálnu antikoncepciu, má sa použiť alternatívna metóda účinnej antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6).

##### Interakcie medzi liekmi

Treba sa vyhnúť kombinácii pitolisantu so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozmedzím (pozri časť 4.5).

#### Zneužitie lieku, rebound efekt

V špecifickej štúdií pitolisant nepreukázal žiadny alebo len veľmi nízky potenciál na zneužitie súčasnej liečebnej dávky 36 mg a pri dávkach až do 216 mg; z tohto vyplýva, že potenciál zneužitia lieku alebo rekreačnej drogy s pitolisantom je veľmi nízky.

V klinických skúšaníach nebol hlásený žiadny rebound efekt (návrat príznakov po prerušení/ukončení liečby). Po skončení liečby však pacienti majú byť monitorovaní.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### **Farmakodynamické interakcie**

##### Antidepresíva

Tricyklické alebo tetracyklické antidepresíva s vlastnosťami proti histamínovému receptoru H1 (napríklad imipramín, klomipramín, mirtazapín) môžu narušiť účinnosť pitolisantu, lebo môžu znížiť účinok endogénneho histamínu vylučovaného v mozgu v dôsledku liečby, a preto sa má použiť alternatíva.

##### Antihistaminiká

Antihistaminiká (antagonisti receptora H1), ktoré prejdú cez hematoencefalickú bariéru (napríklad feniraminium-hydrogen-maleát, chlórpheniramin, difenyndramín, prometazín, mepyramín, doxylamín), môžu narušiť účinnosť pitolisantu, a preto sa má použiť alternatíva.

Látky predlžujúce interval QT alebo látky, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko porúch repolarizácie (napr. haloperidol, risperidón, erytromycín, klaritromycín, roxitromycín, loratadín, sildenafil)

Pri kombinácii s pitolisantom má byť pacient pozorne sledovaný (pozri časť 4.4).

#### **Farmakokinetické interakcie**

U jedincov, ktorí sú stredne rýchlymi, extenzívnymi (normálnymi) alebo ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6, je CYP2D6 hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na biotransformácii pitolisantu, pričom CYP3A zohráva menšiu úlohu. U jedincov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6 alebo stredne rýchlymi, extenzívnymi alebo ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6 a užívajú induktory CYP3A, sa na biotransformácii pitolisantu výrazne podieľa CYP3A, pričom CYP2D6 zohráva menšiu úlohu.

##### *Lieky ovplyvňujúce metabolizmus pitolisantu*

- Inhibítory CYP2D6

Inhibítory CYP2D6 budú mať s najväčšou pravdepodobnosťou účinok na farmakokinetiku pitolisantu u jedincov, ktorí sú stredne rýchlymi, extenzívnymi alebo ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6 a neužívajú žiadne induktory CYP3A, ale nie u jedincov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6 alebo stredne rýchlymi, extenzívnymi metabolizátormi alebo ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6 a užívajú induktory CYP3A. Počas tejto kombinovanej liečby možno zvážiť úpravu dávkovania podľa individuálnej odpovede a tolerancie.

Súbežné podávanie pitolisantu s paroxetínom výrazne zvyšuje priemernú hodnotu  $C_{max}$  pitolisantu na približne 1,5-násobok a jeho pomer  $AUC_{0-72h}$  na približne 2-násobok. Vzhľadom na 2-násobný nárast expozície pitolisantu sa pri jeho súbežnom podávaní s inhibítormi CYP2D6 (napr. paroxetín, fluoxetín, venlafaxín, duloxetín, bupropión, chinidín, terbinafín, cinakalcet) má postupovať s opatrnosťou.

#### - Induktory enzýmov

Induktory CYP3A budú mať s najväčšou pravdepodobnosťou účinok na farmakokinetiku pitolisantu u pomalých metabolizátorov CYP2D6 a ultrarýchlych metabolizátorov CYP2D6, pričom ich účinok v týchto populáciách nie je v súčasnosti známy. V prípade kombinácie oboch liečiv má byť pacient klinicky sledovaný a v priebehu tejto kombinovanej liečby a jeden týždeň po skončení liečby induktorom sa má upraviť dávka.

Súbežné podávanie pitolisantu s rifampicínom vo viacnásobných dávkach výrazne znižuje priemernú hodnotu  $C_{max}$  pitolisantu približne 0,6-násobne a jeho pomer AUC približne 0,5-násobne. Pri súbežnom podávaní pitolisantu so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) sa má preto postupovať s opatrnosťou. V prípade súčasného užívania ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) s pitolisantom sa má vzhľadom na jeho silný indukčný účinok na CYP3A4 postupovať s opatrnosťou.

#### - Inhibítory CYP3A4

Inhibítory CYP3A budú mať s najväčšou pravdepodobnosťou vplyv na farmakokinetiku pitolisantu u pomalých metabolizátorov CYP2D6 a ich účinok v tejto populácii nie je v súčasnosti známy. Kombinácia pitolisantu s grapefruitovým džúsom a itraconazolom bola vyhodnotená u zdravých dobrovoľníkov. Nezistili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie pri žiadnej z týchto kombinácií. Na základe biotransformačnej cesty je však potrebné postupovať opatrne u jedincov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6, z dôvodu výrazného poklesu klirensu a zvýšenia expozície.

#### - Iné

V klinickej štúdii s opakovaným podávaním kombinácia pitolisantu a probenecidu znížila AUC pitolisantu približne 0,7-násobne. Mechanizmus vzniku nie je známy. Počas tejto kombinovanej liečby možno zvážiť úpravu dávkovania podľa individuálnej odpovede a tolerancie.

*Lieky, ktorých metabolizmus môže pitolisant ovplyvniť*

#### - Substráty CYP3A4 a CYP2B6

Klinická štúdia indukcie ukázala, že pitolisant je slabým induktorom CYP3A (0,2-násobné zníženie expozície midazolamu). Z uvedeného dôvodu je potrebné vyhnúť sa kombinácii pitolisantu so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým rozmedzím (napr. imunosupresíva, docetaxel, inhibítory kinázy, cisaprid, pimozid, halofantrín) (pozri časť 4.4). V prípade iných substrátov CYP3A4 a substrátov CYP2C (napr. repaglinid, fenytoín, warfarín), P-gp (napr. dabigatran, digoxín) a UGT (napr. morfín, paracetamol, irinotekán) sa má postupovať s opatrnosťou a ich účinnosť sa má klinicky monitorovať.

Pitolisant môže znížiť expozíciu perorálnej antikoncepcie, a preto sa má použiť aj doplnujúca spoľahlivá antikoncepcia (pozri časť 4.6).

#### - Substráty OCT1

Na základe in vitro údajov môže byť pitolisant klinicky relevantný inhibítor OCT1 a môže sa objaviť klinicky relevantná interakcia so substrátmi OCT1 (napr. metformín).

Hoci klinický význam tohto účinku nebol stanovený, odporúča sa pri podávaní pitolisantu so substrátom OCT1 (ako je metformín (biguanidy)) postupovať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

#### - Iné

Kombinácia pitolisantu s modafinilom alebo natriumoxybutyrátom bola hodnotená u zdravých dobrovoľníkov pri terapeutických dávkach. Nezistili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie s modafinilom ani natriumoxybutyrátom a pri súbežnom podávaní pitolisantu s takouto liečbou symptómov OSA nie je nutné upraviť dávku.

Pitolisant znižuje expozíciu olanzapínu 0,3-násobne.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 21 dní po skončení liečby (na základe polčasu pitolisantu/metabolitov). Pitolisant/metabolity môžu znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Ak teda pacientka užíva hormonálnu antikoncepciu, má sa použiť alternatívna metóda účinnej antikoncepcie (pozri časť 4.5).

### Gravidita

Údaje o použití pitolisantu u gravidných žien nie sú k dispozícii vôbec alebo len v obmedzenom množstve. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane teratogenity. Preukázalo sa, že pitolisant/metabolity prechádzajú placentou potkanov (pozri časť 5.3).

Pitolisant sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos neprevažuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

### Dojčenie

Štúdia na zvieratách preukázala vylučovanie pitolisantu/metabolitov do mlieka. Dojčenie je preto kontraindikované počas liečby pitolisantom (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Štúdia na zvieratách preukázala účinky na parametre spermy bez výrazného vplyvu na reprodukčný výkon samcov a zníženie percenta živých plodov u liečených samíc (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pitolisant má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacientov s abnormálnou úrovňou ospalivosti užívajúcich pitolisant je potrebné upozorniť, že ich úroveň bdenia sa nemusí vrátiť do normálu. Pacientov s nadmernou dennou ospalivosťou vrátane pacientov, ktorí užívajú pitolisant, je potrebné často vyšetrovať v súvislosti s úrovňou ospalivosti a podľa potreby sa im má odporučiť, aby nevedli vozidlá ani nevykonávali iné potenciálne nebezpečné činnosti.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Prehľad bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy (12,4 %), nespavosť (všetky typy, 8,9 %), nauzea (3,3 %), úzkosť (2,2 %), bolesť brucha (2,8 %), vertigo (1,7 %) a hnačka (1 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pri užívaní pitolisantu počas klinických štúdií, sú ďalej uvedené ako preferované termíny MedDRA podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované takto: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti:

	Veľmi časté	Časté	Menej časté
--	-------------	-------	-------------

Infekcie a nákazy			Herpes zoster Vírusová infekcia horných dýchacích ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému			Zvýšená hladina alanínaminotransferázy Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšený tlak krvi Zvýšená hladina triglyceridov Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Zvýšená hladina transaminázy
Poruchy metabolizmu a výživy			Intolerancia alkoholu Zvýšená chuť do jedla Hypoglykémia Pokles hmotnosti Nárast hmotnosti
Psychické poruchy		Nespavosť (všetky typy) Úzkostné poruchy Poruchy spánku	Prebudenie so zmätenosťou Depresívne poruchy nálady a znepokojenie Strach Podráždenosť Nervové poruchy Poruchy libida Panická reakcia Abstinenčný syndróm
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy		Poruchy cirkadiálneho spánkového rytmu Závrat Porucha chuti Psychomotorická hyperaktivita Migréna Spánková paralýza Hypotónia
Poruchy oka			Suché oči Fotopsia
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo	Tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Atrioventrikulárna blokádna prvého stupňa Palpitácie Tachykardia Komorové extrasystoly Predĺžený interval QT na elektrokardiograme Zvýšená srdcová frekvencia
Poruchy ciev		Hypertenzia	Návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Zívanie Kašeľ Nočné dyspnoe



Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea/vracanie Bolesť a nepríjemný pocit v bruchu Hnačka	Zápcha Sucho v ústach Enterokolitída Zmena farby stolice Poruchy gastrointestinálneho traktu Zápach dychu Flatulencia Rektálne krvácanie Zvýšená tvorba slín
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Hyperhidróza Pruritus Erytém Studený pot Nočné potenie Solárna dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Nepríjemný pocit v končatinách Svalové kŕče Myalgia Artralgia Tendonitída
Poruchy obličiek a močových ciest			Polakizúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť a nepríjemný pocit	Asténia Pyrexia Smäd

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Bolesť hlavy a nespavosť*

Počas klinických štúdií v indikácii OSA boli hlásené epizódy bolesti hlavy a nespavosti (12,4 % a 8,9 %), ktoré boli častejšie u žien (bolesť hlavy a nespavosť) a u starších pacientov (nespavosť). Väčšina týchto nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná (pozri časť 4.2). Podľa toho by sa malo upraviť dávkovanie.

##### *Žalúdočné poruchy*

Počas klinických štúdií boli u 3,5 % pacientov užívajúcich pitolisant hlásené žalúdočné poruchy, ktoré boli pravdepodobne spôsobené hyperaciditou. Vyššia miera nauzey bola hlásená u žien. Tieto účinky boli väčšinou mierne až stredne závažné. Ak pretrvávajú, je možné začať nápravnú liečbu pomocou inhibítora protónovej pumpy.

##### *Pacienti s nízkym/normálnym indexom telesnej hmotnosti (BMI) (<25)*

U pacientov s nízkym/normálnym BMI bola vo vyššej miere hlásená bolesť hlavy, nespavosť, nauzea a úzkosť. Podľa toho by sa malo upraviť dávkovanie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

## Príznaky

Príznaky predávkovania pitolisantom môžu zahŕňať bolesť hlavy, nespavosť, podráždenosť, nauzeu a bolesť brucha.

## Postup

V prípade predávkovania sa odporúča hospitalizácia a sledovanie životných funkcií. Nie je k dispozícii jasne identifikované antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX11.

#### Mechanizmus účinku

Pitolisant je perorálne pôsobiaci antagonist/inverzný agonista histamínového receptora H<sub>3</sub>, ktorý prostredníctvom blokády histamínových autoreceptorov zvyšuje činnosť histamínergných neurónov v mozgu, významného aktivačného systému, ktorý výrazne ovplyvňuje celý mozog. Pitolisant moduluje aj rôzne systémy neurotransmiterov, pričom zvyšuje uvoľňovanie acetylcholínu, noradrenalínu a dopamínu v mozgu.

#### Klinická účinnosť

Účinnosť pitolisantu v liečbe nadmernej dennej ospalosti (EDS) u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA) sa skúmala v dvoch pivotných klinických štúdiách: HAROSA I a HAROSA II.

Štúdia HAROSA I skúmala účinnosť a bezpečnosť pitolisantu pri liečbe nadmernej dennej ospalosti u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA), ktorí boli liečení sústavným pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (CPAP), ale napriek tomu sa ešte stále sťažovali na nadmernú dennú ospalosť (EDS). Išlo o prospektívnu, multicentrickú, randomizovanú, dvojito zaslepenú štúdiu porovnávajúcu pitolisant s placebom v rámci 12-týždňovej dvojito zaslepenej fázy. Analyzovaných bolo 244 pacientov (183 na pitolisante, 61 na placebe), 83 % mužov s vekovým priemerom 53 rokov a 12 % nad 65 rokov. Pacienti mali nadmernú dennú ospalosť (skóre Epworthskej škály spavosti (Epworth Sleepiness Scale, ESS) vyššie alebo rovné 12) a boli odoslaní na liečbu nCPAP minimálne na obdobie 3 mesiacov a napriek vynaloženému úsiliu na zabezpečenie účinnej nCPAP sa stále sťažovali na nadmernú dennú ospalivosť.

Primárnou premennou účinnosti bola zmena v skóre podľa Epworthskej škály spavosti (ESS) od začiatku po koniec liečby. Počas dvojito zaslepenej fázy bola maximálna predpísaná dávka 18 mg pre 79,8 % pacientov v skupine s aktívnou liečbou a pre 88,5 % pacientov v skupine s placebom. Maximálna dávka sa dosiahne po trojtýždňovej titrácii, pričom sa začína na 4,5 mg.

Po 12 týždňoch liečby v rámci dvojito zaslepenej (DB) fázy bolo pri pitolisante zaznamenané významné zlepšenie ESS v porovnaní s placebom (tabuľka 1).

**Tabuľka 1: Prehľad výsledkov účinnosti po 12 týždňoch v štúdi HAROSA I**

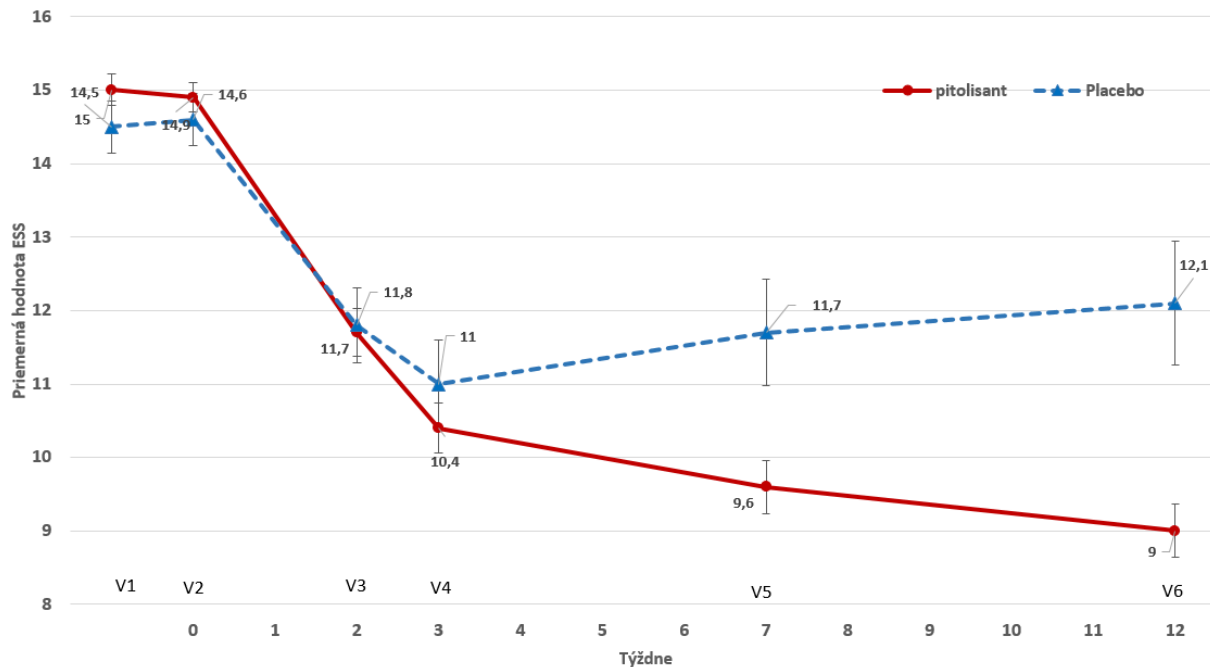
Parametre	Liečebná skupina (n)	Počiatkové skóre (pri V2)	Konečné skóre (pri V6)	Zmena	Rozdiel oproti placebo 95 % CI	P-hodnota
-----------	----------------------	---------------------------	------------------------	-------	--------------------------------	-----------

ESS (SD)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6 [-3,9;-1,4]	P < 0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

**Obrázok 1 Zmeny v skóre podľa Epworthovej stupnice ospalivosti (ESS) v štúdiu P09-08**

**Dvojito zaslepená fáza – populácia ITT (N = 244)**

Priemerná hodnota ESS (±SE) pri každej návšteve počas dvojito zaslepenej fázy



Štúdia HAROSA II skúmala účinnosť a bezpečnosť pitolisantu pri liečbe nadmernej dennej ospalosti u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA), ktorí odmietli liečbu sústavným pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (CPAP). Išlo o prospektívnu, multicentrickú, randomizovanú, dvojito zaslepenú štúdiu porovnávajúcu pitolisant s placebom v rámci 12-týždňovej dvojito zaslepenej fázy, po ktorej nasledovala 40-týždňová predĺžená otvorená fáza. Analyzovaných bolo 268 pacientov (201 na pitolisante, 67 na placebe), 75 % mužov s vekovým priemerom 52 rokov a 12 % nad 65 rokov. Pacienti mali skóre podľa Epworthovej stupnice ospalivosti (ESS) vyššie alebo rovné 12 a odmietali liečbu nCPAP, pričom sa stále sťažovali na nadmernú dennú ospalosť.

Primárnou premennou účinnosti bola zmena v skóre podľa Epworthovej stupnice (ESS) od začiatku po koniec liečby. Počas dvojito zaslepenej fázy bola maximálna predpísaná dávka 18 mg pre 82,5 % pacientov v skupine s aktívnou liečbou a pre 86,6 % pacientov v skupine s placebom.

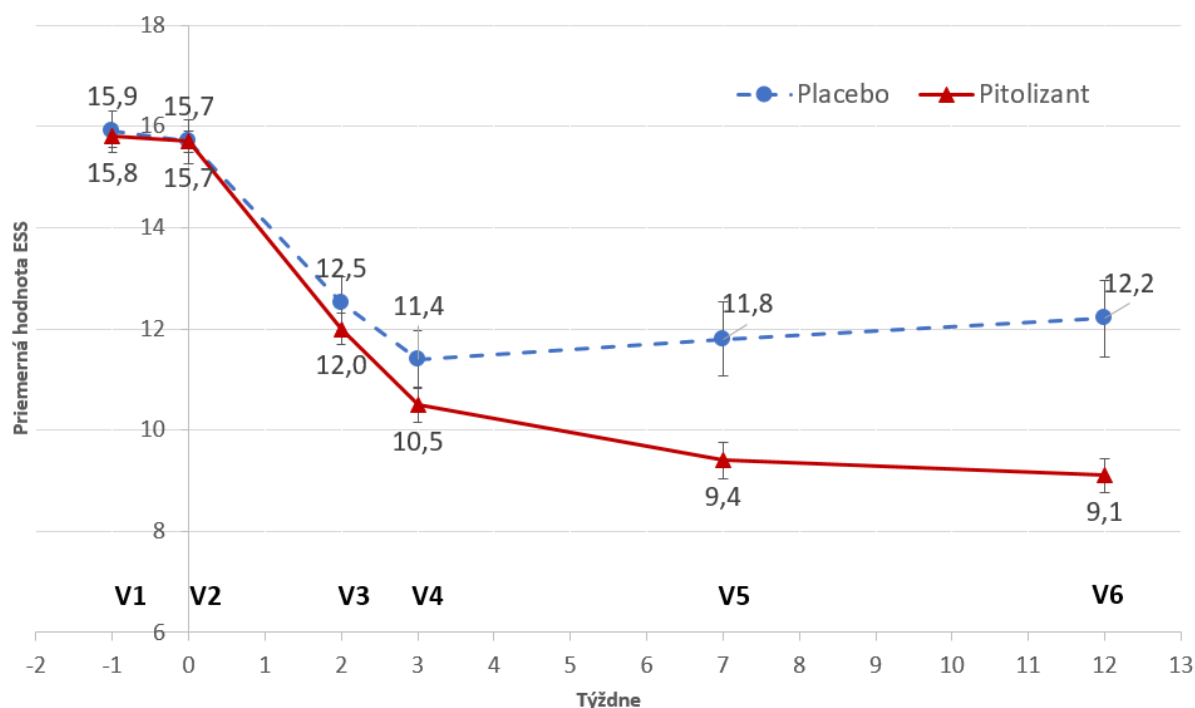
Po 12 týždňoch liečby v rámci dvojito zaslepenej fázy (DB) bolo hlásené významné zlepšenie ESS pri pitolisante v porovnaní s placebom (model ANCOVA upravený pre ESS a BMI pri V2 a centrum štúdie ako náhodný účinok) (Tabuľka 2).

**Tabuľka 2: Prehľad výsledkov účinnosti po 12 týždňoch v štúdiu HAROSA II**

Parametre	Liečebná skupina (n)	Počiatkové skóre (pri V2)	Konečné skóre (pri V6)	Zmena	Rozdiel oproti placebu 95 % CI	P-hodnota
ESS (SD)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0;-1,5]	P < 0,001
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

**Obrázok 2 Zmeny v skóre podľa Epworthovej škály ospalosti (ESS) v štúdiu P09-09 Dvojito zaslepená fáza – populácia ITT (N = 268)**

Priemerná hodnota ESS ( $\pm$ SE) pri každej návšteve počas dvojito zaslepenej fázy



Obe štúdie HAROSA I a II sa porovnali a skombinovali v rozšírenej analýze, v rámci ktorej preukázali významné zlepšenie pri pitolisante v porovnaní s placebom týkajúce sa hlavných parametrov (ESS, OSleR test, Pichotova stupnica únavy a CGI).

**Tabuľka 3: Hlavné výsledky účinnosti v súhrnnej analýze štúdií HAROSA I – HAROSA II**

	Priemerná hodnota	95 % CI	p
Test OSleR <sup>(1)</sup>	1,18	1,02, 1,35	P = 0,022
Pichotova stupnica únavy <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) priemerný pomer pitolisant/placebo

2) účinok liečby

3) rozdiel v pitolisant/placebo

#### Otvorené údaje

Pacienti, ktorí sa zúčastnili 12-týždňových dvojito zaslepených štúdií HAROSA I a HAROSA II, sa mohli zúčastniť 40-týždňovej otvorenej fázy. Primárnym cieľom otvorenej fázy bolo dosiahnutie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti pitolisantu až do 18 mg/deň. Pretrvávanie účinku pitolisantu na EDS u pacientov s OSA nebolo v zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách stanovené. Účasť na štúdiu HAROSA I počas otvorenej fázy prerušilo 1,5 % pacientov z dôvodu nedostatočnej účinnosti a 4,0 % z dôvodu nežiaducich udalostí. Účasť na štúdiu HAROSA II počas otvorenej fázy prerušilo 1,3 % pacientov z dôvodu nedostatočnej účinnosti a 2,5 % z dôvodu nežiaducich udalostí.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ozawade v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

#### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia pitolisantu u zdravých dobrovoľníkov sa skúmala v štúdiách zahŕňajúcich viac než 200 dobrovoľníkov, ktorým bol podávaný pitolisant v jednorazových dávkach až do 216 mg, počas maximálne 28 dní.

### Absorpcia

Pitolisant sa dobre a rýchlo absorbuje, pričom vrcholová koncentrácia v plazme sa dosiahne približne tri hodiny od podania. V ustálenom stave (geometrický priemer, CV %) dosahujú  $C_{max}$  a AUC terapeutickú dávku (18 mg) hodnotu 35,5 ng/ml (59,2 %) a 378 ng x h/mL (86,3 %).

Po opakovaných podaniach sa ustálený stav dosiahne po 5 – 6 dňoch podávania, pričom sérová hladina sa zvýši približne 2-násobne. Variabilita medzi jednotlivými pacientmi je pomerne vysoká (geom. priemer CV % na úrovni 59,2 pre  $C_{max}$  a 86,3 pre  $AUC_{0-24h}$ ), pričom u niektorých dobrovoľníkov sa zistil profil s odľahlými vysokými hodnotami (bez problémov s toleranciou). Súčasný príjem potravy nemá vplyv na farmakokinetiku pitolisantu.

### Distribúcia

Pitolisant vykazuje vysokú úroveň viazania na sérové proteíny (91,4 – 95,2 %) a približne rovnakú distribúciu medzi červené krvinky a plazmu.

Pitolisant sa rozsiahle distribuuje so zjavným distribučným objemom 5 – 10 l/kg.

### Biotransformácia

Metabolizmus pitolisantu u ľudí je dobre charakterizovaný a predstavuje hlavnú cestu eliminácie. Najvýznamnejšie nekonjugované metabolity sú štiepené formy pitolisantu, ktoré vedú k vzniku významných neaktívnych metabolitov vo forme karboxylovej kyseliny, z ktorých tri sú hlavné a v menšej miere je zastúpených päť hydroxylovaných/N-oxidových derivátov na rôznych pozíciách, ktoré sa nachádzajú v moči a sére. Kombináciou prínosu enzýmu stanoveného *in vitro* s expozíciou hlavných metabolitov identifikovaných v štúdiu rovnováhy je odhadovaný celkový príspevok enzýmov CYP v metabolizme pitolisantu 60 % v prípade CYP2D6 a približne 30 % v prípade CYP3A4/3A5, ak je fenotyp CYP2D6 extenzívnym metabolizátorom. Boli identifikované viaceré konjugované metabolity, pričom najvýznamnejšími (neaktívnymi) sú dva glycinové konjugáty metabolitov kyseliny karboxylovej v pitolisante a glukuronid ketónového metabolitu monohydroxylovaného desaturovaného pitolisantu.

### Inhibícia/indukcia

Na pečňových mikrozómoch pitolisant a jeho najvýznamnejšie metabolity výrazne neinhibujú činnosť cytochrómov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 a CYP3A4 a izoforiem uridindifosfát-glukuronyl-transferáz UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7 až do koncentrácie 13,3  $\mu$ M, čo je výrazne vyššia hladina ako hladina dosiahnutá pri terapeutickú dávku. Pitolisant je inhibítor CYP2D6 so stredne silnou účinnosťou ( $IC_{50}$  = 2,6  $\mu$ M).

Na základe údajov *in vitro* môže pitolisant a jeho hlavné metabolity pri terapeutických koncentráciách indukovať CYP3A4 a CYP2B6 a extrapoláciou aj CYP2C, UGT a P-gp. Uskutočnila sa klinická štúdia s cieľom vyhodnotiť účinok pitolisantu na CYP3A4 a CYP2B6 použitím midazolamu a bupropiónu ako modelov substrátu CYP3A4 a CYP2B6, v uvedenom poradí. Pitolisant nemá vplyv na farmakokinetiku bupropiónu, v dôsledku čoho nie je induktorom CYP2B6 alebo CYP1A2, a preto by sa mal považovať za hraničný/slabý induktor pri klinicky významných koncentráciách.

V štúdiách *in vitro* sa zistilo, že pitolisant nie je substrátom ani inhibítorom ľudského P-glykoproteínu ani proteínu zodpovedného za rezistenciu voči rakovine prsníka (BCRP). Pitolisant nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant nie je v testovaných koncentráciách významným inhibítorom OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MATE2K. Pitolisant v množstve 1,33  $\mu$ M spôsobuje vyššiu ako 50 % inhibíciu OCT1 (transportér organických kationov 1), pričom extrapolovaná hodnota  $IC_{50}$  pitolisantu je 0,795  $\mu$ M (pozri časť 4.5).

### Eliminácia

Pitolisant má polčas v plazme 10 – 12 hodín. Eliminácia prebieha najmä močom (približne 90 %) prostredníctvom farmakologicky neaktívneho-nekonjugovaného metabolitu a glycinového a glukuronidového konjugovaného metabolitu. Malá časť (2,3 %) sa zachytila v stolici.

### Linearita/nelinearita

Krížové hodnotenie údajov o jednej dávke ukazuje, že expozície pitolisantu sa zvyšujú priamo úmerne s dávkami od 18 do 216 mg pitolisantu, ale o niečo viac ako priamo úmerne dávke v rozmedzí klinických dávok 4,5 až 18 mg.

#### Osobitné skupiny pacientov

Je nepravdepodobné, že by existovali nejaké klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike pitolisantu z dôvodu pohlavia.

Pitolisant sa neskúmal u obéznej populácie s BMI >40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti pitolisantu u zdravých dobrovoľníkov vo veku 68 až 80 rokov sa v porovnaní s mladšími pacientmi (vo veku 18 až 45 rokov) nelíšia. Vo veku vyššom ako 80 rokov sa kinetika mierne mení bez klinického významu. K dispozícii sú obmedzené údaje o použití u starších pacientov. Dávkovanie sa má preto upraviť podľa ich stavu funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (fázy 2 až 4 podľa medzinárodnej klasifikácie chronického ochorenia obličiek, t. j. klírens kreatinínu medzi 15 a 89 ml/min.), sa hodnoty C<sub>max</sub> a AUC podľa všetkého zvyšovali 2,5-násobne (pozri časť 4.2). Mechanizmus vzniku nie je známy.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi hodnota AUC zvýšila 1,4-násobne, pričom hodnota C<sub>max</sub> zostala nezmenená.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa hodnota AUC zvýšila 2,4-násobne, pričom hodnota C<sub>max</sub> zostala nezmenená (pozri časť 4.2). Farmakokinetické vlastnosti pitolisantu po opakovanom podávaní pacientom s poruchou funkcie pečene sa zatiaľ neskúmali.

#### *Rasa*

Všetky štúdie boli vykonané prevažne na beloškej populácii (počet belochoch = 270; černochoch = 38; Ázijcov = 20; ostatných = 3). Na základe údajov, ktoré poskytol žiadateľ, sa expozícia zdá byť u jednotlivých rás podobná.

#### *Fenotypy CYP2D6 a polymorfizmus CYP3A*

Expozícia pitolisantu bola vyššia u pomalých metabolizátorov CYP2D6 po jednej dávke a pri ustálenom stave; C<sub>max</sub> a AUC<sub>(0-tau)</sub> boli približne 2,7-násobne a 3,2-násobne vyššie v 1. deň a 2,1-násobne resp. 2,4-násobne vyššie na 7. deň. Polčas pitolisantu v sére bol dlhší u pomalých metabolizátorov CYP2D6 v porovnaní s extenzívnymi metabolizátormi.

U jedincov, ktorí sú stredne rýchlymi, extenzívnymi (normálnymi) alebo ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6, je CYP2D6 hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na biotransformácii pitolisantu, pričom CYP3A zohráva menšiu úlohu. Genetické polymorfizmy CYP3A4 a CYP3A5 pravdepodobne nemajú výrazný vplyv na farmakokinetiku pitolisantu.

U týchto jedincov budú mať vplyv na farmakokinetiku pitolisantu inhibítory CYP2D6 a nie inhibítory CYP3A. U jedincov, ktorí sú ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6, môžu induktory CYP3A viesť k ešte rýchlejšej eliminácii pitolisantu a k ešte nižšej miere expozície v porovnaní s ostatnými podskupinami. V dôsledku toho nemusia expozície dosahovať úrovne terapeutických koncentrácií.

U jedincov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6 alebo stredne rýchlymi, extenzívnymi alebo ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6 a užívajú induktory CYP3A, sa na biotransformácii pitolisantu výrazne podieľa CYP3A, pričom CYP2D6 zohráva menšiu úlohu. Len za týchto podmienok môžu mať genetické polymorfizmy CYP3A4 a 3A5 výrazný vplyv na farmakokinetiku pitolisantu.

U jedincov, ktorí sú pomalými metabolizátormi CYP2D6, budú farmakokinetiku pitolisantu ovplyvňovať inhibítory a induktory CYP3A, pričom vplyv inhibítorov CYP2D6 bude oveľa menší. U , ktorí sú stredne rýchlymi, extenzívnymi alebo ultrarýchlymi metabolizátormi CYP2D6 a užívajú

induktor CYP3A, bude inhibítor CYP3A viesť k nižšiemu prínosu CYP3A k celkovému metabolizmu. Expozícia je však s najväčšou pravdepodobnosťou podobná expozícii u , ktorí neužívajú induktor CYP3A. Je preto nepravdepodobné, že by v tejto subpopulácii mala inhibícia CYP3A vplyv na farmakokinetiku pitolisantu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov sa v čase  $T_{max}$  vyskytli prechodné reverzibilné kŕčové epizódy, ktoré možno pripísať metabolitu hojne prítomnému u tohto druhu, nie však u ľudí. U opíc boli pri najvyšších dávkach hlásené prechodné klinické prejavy súvisiace s CNS vrátane vracania, trasu a kŕčov. Pri najvyšších dávkach sa u potkanov vyskytli určité menšie histopatologické zmeny v niektorých orgánoch (pečeň, dvanásťnik, týmus, nadoblička a pľúca).

Pitolisant blokoval kanál hERG s hodnotou  $IC_{50}$  prekračujúcou terapeutické koncentrácie a vyvolal mierne predĺženie intervalu QTc u psov.

V rámci predklinických štúdií sa uskutočnili štúdie závislosti na lieku a náchylnosti na zneužitie lieku u myši, potkanov a opíc. Nemožno však vyvodiť žiadne konečné závery o tolerancii, závislosti a samopodávaní.

Pitolisant nebol genotoxický ani karcinogénny.

Teratogénny účinok pitolisantu sa pozoroval pri dávkach toxických pre matku (bezpečnostná rezerva teratogenity 7,3 u potkanov a 2,6 u králikov). Pitolisant vo vysokých dávkach vyvolával abnormality morfológie a zníženú motilitu spermií samcov potkanov bez významného vplyvu na indexy fertility a znížil percento živých zárodokov a zvýšil výskyt postimplantačnej straty u samíc potkanov (bezpečnostná rezerva 2,3). Spôsobilo to oneskorenie postnatálneho vývinu (bezpečnostná rezerva 2,3).

Preukázalo sa, že pitolisant/metabolity prechádzajú u zvierat placentovou bariérou a vylučujú sa do materského mlieka.

#### Štúdie toxicity u mláďat

Štúdie toxicity u nedospelých potkanov odhalili, že podanie pitolisantu vo vysokých dávkach vyvoláva mortalitu a kŕčové epizódy závislé od dávky, ktoré možno pripísať metabolitu hojne prítomnému u potkanov, nie však u ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Vnútro tablety

mikrokryštalická celulóza (E 460)  
krospovidón typu A (E 1202)  
mastenec (E 553b)  
stearát horečnatý  
koloidný bezvodný oxid kremičitý (E 551)

#### Obal

polyvinylalkohol (E 1203)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 3350 (E1521)  
mastenec (E 553b)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým závitovým uzáverom odolným voči manipulácii a voči otvoreniu deťmi obsahujúca vysúšadlo (silikagél).

### Ozawade 4,5 mg

dostupný v baleniach obsahujúcich 1 fľašu s 30 tabletami alebo 1 fľašu s 90 tabletami.

### Ozawade 18 mg

dostupný v baleniach obsahujúcich 1 fľašu s 30 tabletami alebo 1 fľašu s 90 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU



Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods.7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ozawade 4,5 mg filmom obalené tablety  
pitolisant

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje pitolisantium-chlorid, čo zodpovedá 4,45 mg pitolisantu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ozawade 4,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým indikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ INDETIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE**

**ŠTÍTOK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Ozawade 4,5 mg filmom obalené tablety  
pitolisant  
perorálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

30 tabliet  
90 tabliet

**6. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ozawade 18 mg filmom obalené tablety  
pitolisant

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje pitolisantium-chlorid, čo zodpovedá 17,8 mg pitolisantu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet  
90 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ozawade 18 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým indikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ INDETIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE**

**ŠTÍTOK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Ozawade 18 mg filmom obalené tablety  
pitolisant  
perorálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

30 tabliet  
90 tabliet

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Ozawade 4,5 mg filmom obalené tablety Ozawade 18 mg filmom obalené tablety pitolisant

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ozawade a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ozawade
3. Ako užívať Ozawade
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ozawade
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Ozawade a na čo sa používa**

Ozawade je liek, ktorý obsahuje liečivo pitolisant.

Ozawade sa používa u dospelých s obštrukčným spánkovým apnoe na liečbu nadmernej dennej ospalosti. Používa sa, keď sa vyskytne ospalosť napriek liečbe sústavným pozitívnym tlakom v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP) alebo u pacientov, ktorí CPAP nedokážu znášať.

Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) je stav, ktorý spôsobí, že počas spánku prestanete dýchať aspoň na 10 sekúnd. Spôsobuje nadmernú dennú ospalosť a tendenciu náhle zaspať v nevhodných situáciách (záchvaty spánku).

Liečivo pitolisant pôsobí na receptory (ciele) na bunkách v mozgu, ktoré sa podieľajú na stimulácii pozornosti. Tento účinok pomáha znižovať dennú ospalosť a únavu.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ozawade**

**Neužívajte Ozawade**

- ak ste alergický na pitolisant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažné problémy s pečeňou, keďže pitolisant sa za normálnych okolností rozkladá v pečeni a u pacientov so závažne zníženou funkciou pečene sa jeho nadmerné množstvo môže hromadiť,
- ak dojčíte.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Ozawade, obráťte sa na svojho lekára, ak sa vás týka niektorá z týchto situácií:

- v minulosti ste mali stavy úzkosti alebo depresie so samovražednými myšlienkami,
- máte problémy s pečeňou, lebo môže byť potrebné upraviť vašu dávku,
- máte žalúdočný vred alebo užívate lieky, ktoré môžu podráždiť váš žalúdok, napríklad lieky na zmiernenie zápalu, lebo pri užívaní Ozawade sa môžu vyskytnúť reakcie v oblasti žalúdka,
- máte veľkú nadváhu alebo podváhu, pretože vaša hmotnosť sa môže počas užívania Ozawade zvyšovať alebo znižovať,
- máte problémy so srdcom, váš lekár vás bude v tejto súvislosti počas užívania Ozawade pravidelne vyšetrovať,
- máte závažnú epilepsiu.

Ak sa vás týka ktorákoľvek z uvedených situácií, pred užitím Ozawade sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik.

Ozawade nenahrádza vašu primárnu liečbu OSA, ako je CPAP. Máte aj naďalej používať takúto liečbu, ako aj Ozawade.

### **Deti a dospievajúci**

Deti ani dospievajúci nemajú užívať Ozawade.

### **Iné lieky a Ozawade**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ozawade môže ovplyvniť pôsobenie iných liekov a iné lieky môžu ovplyvniť pôsobenie Ozawade. Môže byť potrebné, aby vám váš lekár upravil dávky.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- antidepresíva, ako sú klomipramín, duloxetín, fluoxetín, imipramín, mirtazapín, paroxetín a venlafaxín,
- bupropión, ktorý sa používa ako antidepresívum alebo zároveň pomáha prestať fajčiť,
- lieky na liečbu alergií, ktoré sa nazývajú antihistaminiká, ako sú feniramínium-hydrogen-maleát, chlórphenirámín, difenhydramín, prometazín, mepyrámín, doxylamín,
- rifampicín, antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy a niektorých ďalších infekcií,
- lieky na epilepsiu (na prevenciu záchvatov), ako sú karbamazepín, fenobarbital a fenytoín,
- lieky na srdce, ako sú digoxín a chinidín,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) rastlinný liek na depresiu,
- cinakalcet, ktorý sa používa na liečbu porúch prištítnej žľazy,
- terbinafín, ktorý sa používa na liečbu plesňových infekcií,
- lieky na cukrovku, ako sú metformín a repaglinid,
- lieky na liečbu rakoviny, ako sú docetaxel a irinotekán,
- cisaprid, ktorý sa používa na liečbu žalúdočného refluxu,
- pimozid, ktorý sa používa na liečbu niektorých duševných porúch,
- halofantrín, ktorý sa používa na liečbu malárie,
- efavirenz, antivirotikum na liečbu HIV,
- morfín, ktorý sa používa na liečbu silných bolestí,
- paracetamol, ktorý sa používa na liečbu bolesti,
- antikoagulačné lieky (lieky, ktoré zabráňujú tvorbe krvných zrazenín), ako sú dabigatran a warfarín,
- probenecid, ktorý sa používa na liečbu dny,
- lieky na liečbu bolesti, zápalu a horúčky, ako je kyselina acetylsalicylová (aspirín), diklofenak, ibuprofén, meloxicam a naproxén,
- hormonálna antikoncepcia (antikoncepčný liek), pozri tiež nižšie v časti „Tehotenstvo“.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### Tehotenstvo

Ozawade sa nemá užívať počas tehotenstva, pokiaľ sa vy a váš lekár nerozhodnete, že je potrebné, aby ste ho užívali. Nie je k dispozícii dostatok informácií na stanovenie, či je s užívaním Ozawade počas tehotenstva spojené riziko. Ak ste žena, musíte počas liečby Ozawade a aspoň 21 dní po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Keďže Ozawade môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, musí sa použiť alternatívna metóda účinnej antikoncepcie.

### Dojčenie

Ak začnete užívať Ozawade, musíte prestať dojčiť. Ozawade prechádza do materského mlieka zvierat.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Môžete sa cítiť ospalý alebo vaša schopnosť sústrediť sa môže byť narušená. Pri činnostiach, ktoré si vyžadujú pozornosť, napríklad pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, buďte opatrný. Ak si nie ste istý, ako vaše ochorenie ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### **3. Ako užívať Ozawade**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečba sa za normálnych okolností začína dávkou 4,5 mg raz denne a postupne sa počas troch týždňov zvyšuje na najvhodnejšiu dávku. Váš lekár môže kedykoľvek zvýšiť alebo znížiť vašu dávku v závislosti od toho, ako dobre na vás liek pôsobí a ako dobre ho znášate. Maximálna denná dávka je 18 mg.

Môže trvať niekoľko dní, kým pocítite pôsobenie lieku, a maximálny prínos sa zvyčajne prejaví po niekoľkých týždňoch.

Nemeňte sami dávky Ozawade. Každú zmenu dávkovania musí predpísať a sledovať váš lekár.

V prípade dávky 4,5 mg užívajte jednu 4,5 mg tabletu.

V prípade dávky 9 mg užívajte dve 4,5 mg tablety.

V prípade dávky 18 mg užívajte jednu 18 mg tabletu.

Ozawade užívajte ústami raz denne ráno, spolu s raňajkami.

Neužívajte dávku Ozawade popoludní, lebo môžete mať ťažkosti so spaním.

### **Ak užijete viac Ozawade, ako máte**

Ak užijete príliš veľa tabliet Ozawade, obráťte sa na pohotovostné oddelenie najbližšej nemocnice alebo to ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Môžete pocítiť bolesti hlavy, bolesť žalúdka alebo nevoľnosť alebo podráždenosť. Môžete mať aj ťažkosti so spaním. Zoberte si so sebou túto písomnú informáciu a všetky zvyšné tablety.

### **Ak zabudnete užiť Ozawade**

Ak zabudnete užiť svoj liek, užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

## **Ak prestanete užívať Ozawade**

Ozawade máte užívať tak dlho, ako vám odporučí váš lekár. Neprestávajúte sami náhle užívať Ozawade.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10):

- Bolesť hlavy

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať maximálne 1 osobu z 10):

- ťažkosti so spánkom, problémy so spánkom, pocit úzkosti,
- pocit „točenia“ (vertigo),
- vysoký krvný tlak,
- pocit nevoľnosti, nepríjemný pocit v oblasti abdomenu (brucha), hnačka,
- bolesť a nepríjemný pocit.

**Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať maximálne 1 osobu zo 100):

- vírusová infekcia horných dýchacích ciest (bežné prechladnutie), opary,
- zmeny vo výsledkoch krvácania, abnormálne hodnoty krvi súvisiace s funkciou pečene, zvýšený krvný tlak, zvýšená hladina cholesterolu v krvi,
- intolerancia alkoholu, zvýšená chuť do jedla, nízka hladina cukru v krvi, zmena telesnej hmotnosti,
- podráždenosť, stav zmätenosti, strach, panická reakcia, zmenený alebo zvýšený záujem o sex, pocit depresie, pocit nervozity,
- strata zmyslu pre rovnováhu, problémy so spánkovým rytmom, poruchy chuti, náhle a nepredvídateľné fázy pohyblivosti a nepohyblivosti, migréna, spánková paralýza, strata schopnosti vykonávať fyzické činnosti,
- suché oči, prítomnosť zábleskov svetla alebo bodiek vo videní,
- zvonenie alebo bzučanie v ušiach,
- nepravidelný srdcový rytmus, búšenie srdca, rýchly srdcový tep, abnormálny srdcový tep,
- Návaly horúčavy
- zívanie, kašeľ, ťažkosti s dýchaním v noci,
- zápcha, sucho v ústach, poruchy tráviaceho ústrojenstva, zápaly tráviaceho ústrojenstva, zmena farby stolice, zápach dychu, plynatosť, krvácanie z konečníka, nadmerné vylučovanie slín,
- kožná vyrážka, svrbenie tváre, začervenanie kože, studený pot, nadmerné potenie, nočné potenie, abnormálne vysoká citlivosť pokožky na slnečné svetlo,
- nepohodlie v rukách a nohách, svalové kŕče, bolesti svalov, bolesti kĺbov, bolesti šliach,
- časté močenie,
- únava, pocit horúčavy, pocit smädu,

## **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Ozawade**



Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Ozawade obsahuje**

Liečivo je pitolisant.

#### Ozawade 4,5 mg tableta

Každá tableta obsahuje pitolisantium-chlorid, čo zodpovedá 4,45 mg pitolisantu.

#### Ozawade 18 mg tableta

Každá tableta obsahuje pitolisantium-chlorid, čo zodpovedá 17,8 mg pitolisantu.

Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, mastenec, stearát horečnatý, koloidný bezvodný oxid kremičitý, polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350.

### **Ako vyzerá Ozawade a obsah balenia**

Ozawade 4,5 mg má formu bielej, okrúhlej, bikonvexnej, filmom obalenej tablety s priemerom 3,7 mm, na jednej strane označenej číslom „5“.

Ozawade 18 mg má formu bielej, okrúhlej, bikonvexnej, filmom obalenej tablety s priemerom 7,5 mm, na jednej strane označenej číslom „20“.

Ozawade sa dodáva vo fľaši s 30 alebo 90 tabletami.

Ozawade 4,5 mg: dostupný v baleniach obsahujúcich 1 fľašu s 30 tabletami alebo v baleniach obsahujúcich 1 fľašu s 90 tabletami.

Ozawade 18 mg: dostupný v baleniach obsahujúcich 1 fľašu s 30 tabletami alebo v baleniach obsahujúcich 1 fľašu s 90 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Francúzsko

### **Výrobca**

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon

40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

Bioprojet Benelux  
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)

**Francúzsko**

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)

**Lietuva**

Bioprojet Pharma  
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)

**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)

**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)

**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)

**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)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.