

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ozawade 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ozawade 18 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ozawade 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,45 mg pitolisanttia.

Ozawade 18 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg pitolisanttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Ozawade 4,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 3,7 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”5”.

Ozawade 18 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ozawade on tarkoitettu parantamaan valvetilaa ja vähentämään päiväaikaista uneliaisuutta obstruktiivista uniapneaa sairastavilla aikuisilla, joiden päiväaikaista uneliaisuutta ei ole saatu tyydyttävästi hoidettua obstruktiivisen uniapnean ensisijaisella hoidolla, kuten CPAP-hoidolla (jatkuva positiivinen hengitystiepaine), tai jotka eivät sietäneet tätä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta obstruktiivisen uniapnean hoidosta ja kardiovaskulaarisista riskeistä. Obstruktiivinen uniapnea on arvioitava vuosittain uudelleen.

Ozawade ei ole tarkoitettu obstruktiivista uniapneaa sairastavilla potilailla perussairautena olevan hengitystieahtauman hoitoon. Obstruktiivisen uniapnean ensisijaista hoitoa pitää jatkaa tai aloittaa se määräajoin uudelleen potilaille, jotka eivät tätä hoitoa sietäneet.

Annostus

Pitolisanttia pitää käyttää pienimpänä tehokkaana annoksena potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan titraamalla annosta suuremmaksi ohjeen mukaan ylittämättä kuitenkin 18 mg:n vuorokausiannosta:

- Viikko 1: aloitusannos 4,5 mg (yksi 4,5 mg:n tabletti) vuorokaudessa.

- Viikko 2: annos voidaan suurentaa 9 mg:aan (kaksi 4,5 mg:n tablettia) vuorokaudessa.
- Viikko 3: annos voidaan suurentaa 18 mg:aan (yksi 18 mg:n tabletti) vuorokaudessa tai pienentää 4,5 mg:aan (yksi 4,5 mg:n tabletti) vuorokaudessa.

Annosta voidaan milloin tahansa pienentää (4,5 mg:aan saakka vuorokaudessa) tai suurentaa (enintään 18 mg:aan vuorokaudessa) hoitavan lääkärin arvion ja potilaan vasteen mukaan.

Koko vuorokausiannos pitää ottaa yhtenä kerta-annoksena aamulla aamiaisen yhteydessä.

Tehon säilyminen

Tehoa koskevia pitkäaikaistietoja on vähän (ks. kohta 5.1), joten lääkärin pitää arvioida hoidon tehoa jatkuvasti säännöllisin väliajoin.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Iäkkäitä koskevia tietoja on vähän. Tämän vuoksi iäkkäiden potilaiden annosta pitää säätää yksilöllisesti potilaan vasteen ja sietokyvyn mukaan.

Iäkkäillä on raportoitu yleisemmin unettomuutta, joten annosta pitää muuttaa vastaavasti (ks. kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavien potilaiden titrausjakson annoksen suurentamiseksi hoidon aloittamisen jälkeen pitää olla kaksi viikkoa yhden viikon sijaan, sillä puoliintumisaika on oletettavasti pidempi ja altistus suurempi. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista voidaan lopulta harkita yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohta 5.2).

Pitolisantti on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Ozawade-valmistetta pediatriisille potilaille obstruktiivisen uniapnean hoitoon.

CYP2D6-metabolian fenotyyppi (jos tiedossa)

Hitailta CYP2D6-metaboloijilla havaittiin nopeisiin CYP2D6-metaboloijiin verrattuna suurempi systeeminen altistus (jopa 3-kertainen), ja ultranopeilla CYP2D6-metaboloijilla havaittiin pienempi (0,8-kertainen) altistus. Systeemisessä altistuksessa ei havaittu eroja nopeiden ja keskinopeiden CYP2D6-metaboloijien välillä.

Titraussuunnitelman mukaisesti annosta suurennettaessa on otettava huomioon hitaiden CYP2D6-metaboloijien suurempi altistus. Annoksen säätämistä potilaille, joilla tiedetään olevan hitaan CYP2D6-metaboloijan genotyyppi, voidaan harkita yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohta 5.2). Lisäksi ultranopeille CYP2D6-metaboloijille, jotka käyttävät CYP3A:n induktoreita, ei voida antaa annossuositusta, koska potilaiden tämän osajoukon farmakokinetiikkaa ei tällä hetkellä tunneta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C).

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Psyykkiset häiriöt

Pitolisantin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on aiemmin ollut psyykkisiä häiriöitä, kuten vaikeaa ahdistuneisuutta tai vaikeaa masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatusten riski. Pitolisantilla hoidetuilla potilailla, joilla on anamneesissa psyykkisiä häiriöitä, on raportoitu itsemurha-ajatuksia.

Maksan vajaatoiminta

Pitolisantin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B), ja hoito-ohjelma pitää mukauttaa kohdan 4.2 mukaisesti.

Ruoansulatuselimistön häiriöt

Pitolisantin käyttöön on raportoitu liittyneen mahalaukun häiriöitä, joten sen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on mahan happovaivoja (ks. kohta 4.8) tai jos potilas käyttää samanaikaisesti mahalaukkuun ärsyttäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja tai tulehduskipulääkkeitä (NSAIDeja) (ks. kohta 4.5).

Ravitsemushäiriöt

Pitolisanttia pitää antaa varoen vaikeasti lihaville tai vaikeaa anoreksiaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.8). Jos potilaan paino muuttuu merkittävästi, lääkärin pitää arvioida hoito uudelleen.

Sydänhäiriöt

Kahdessa QT-aikaa selvittäneessä tutkimuksessa supraterapeutisten pitolisanttiannosten (6–12 kertaa hoitoannosta suurempi annos, ts. 108–216 mg) käytössä havaittiin lievää tai kohtalaista QTc-ajan pitenemistä (10–13 ms). Potilasta pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.5), jos hänellä on sydänsairaus, hypertensio, vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (major adverse cardiovascular events, MACE) riski, samanaikainen toinen QT-aikaa pidentävä tai repolarisaatiohäiriöiden riskiä tunnetusti suurentava lääkitys tai samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään suurentavan merkittävästi pitolisantin huippupitoisuuden (C_{max}) ja altistuksen (AUC) suhdetta (ks. kohta 4.5), tai jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Epilepsia

Eläinmalleissa on raportoitu kouristuksia suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa yhden epilepsiapotilaan epilepsia paheni. Vaikea-asteista epilepsiaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 21 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (perustuu pitolisantin/metaboliittien puoliintumisaikaan). Pitolisantti saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Tämän vuoksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naispotilaiden on käytettävä vaihtoehtoista tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Pitolisantin käyttöä yhdessä CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen marginaali on kapea, pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Lääkkeiden väärinkäyttö, rebound-vaikutukset

Pitolisantilla ei todettu spesifisessä tutkimuksessa lainkaan tai todettiin hyvin vähän viitteitä väärinkäytöstä tämänhetkiselällä 36 mg:n hoitoannoksella ja annoksiin 216 mg asti; näin ollen pitolisantin väärinkäytön tai päihdekäytön mahdollisuus on hyvin pieni.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu rebound-vaikutuksia. Hoidon lopettamista pitää kuitenkin seurata.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Masennuslääkkeet

Tri- tai tetrasykliset masennuslääkkeet, joilla on antihistamiinisia H1-reseptorin ominaisuuksia (esim. imipramiini, klomipramiini, mirtatsapiini), saattavat heikentää pitolisantin tehoa, koska ne voivat vähentää hoidon aivoissa vapautuvan endogeenisen histamiinin vaikutusta. Vaihtoehtoisia lääkkeitä pitää käyttää.

Antihistamiinit

Veri-aivoesteen läpäisevät antihistamiinit (H1-reseptorin antagonistit, esim. feniramiinimaleaatti, kloorifeniramiini, difenhydramiini, prometatsiini, mepyramiini, doksyylamiini) saattavat heikentää pitolisantin tehoa. Vaihtoehtoisia lääkkeitä pitää käyttää.

QT-aikaa pidentävät aineet tai aineet, joiden tiedetään lisäävän repolarisaatiohäiriöiden riskiä (esim. haloperidoli, risperidoni, erytromysiini, klaritromysiini, roksitromysiini, loratadiini, sildenafili)

Yhdistelmähoitoa pitolisantin kanssa pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

CYP2D6 on tutkittavilla, jotka ovat keskinopeita, nopeita (normaaleja) tai ultranopeita CYP2D6-metaboloijia, tärkein pitolisantin biotransformaatioon osallistuva entsyymi; CYP3A:n osuus on pienempi. Tutkittavilla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia tai jotka ovat keskinopeita, nopeita tai ultranopeita CYP2D6-metaboloijia ja käyttävät CYP3A:n induktoreita, CYP3A osallistuu merkittävästi pitolisantin biotransformaatioon, ja CYP2D6:n osuus on pienempi.

Pitolisantin metaboliaan vaikuttavat lääkevalmisteet

- CYP2D6:n estäjät

CYP2D6:n estäjät vaikuttavat pitolisantin farmakokinetiikkaan todennäköisimmin tutkittavilla, jotka ovat keskinopeita, nopeita tai ultranopeita CYP2D6-metaboloija eivätkä käytä CYP3A:n induktoreita, mutta ne eivät vaikuta tutkittaviin, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloija tai keskinopeita, nopeita tai ultranopeita CYP2D6-metaboloijia ja käyttävät CYP3A:n induktoreita. Annoksen muuttamista yhdistelmähoitoa aikana voidaan harkita yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaisesti.

Pitolisantin ja paroksetiinin samanaikainen käyttö suurentaa merkittävästi pitolisantin keskimääräistä C_{max} - (1,5-kertaiseksi) ja AUC_{0-72h} -suhdetta (2-kertaiseksi). Koska pitolisanttialtistus suurenee kaksinkertaiseksi, CYP2D6:n estäjien (esim. paroksetiini, fluoksetiini, venlafaksiini, duloksetiini, bupropioni, kinidiini, terbinafiini, sinakalseetti) samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen.

- Entsyymi-induktorit

CYP3A:n induktorit vaikuttavat pitolisantin farmakokinetiikkaan todennäköisimmin hitailla CYP2D6-metaboloijilla ja ultranopeilla CYP2D6-metaboloijilla, mutta vaikutusta näihin potilasjoukkoihin ei tällä hetkellä tunneta. Kun molempia vaikuttavia aineita käytetään yhdistelmänä, kliininen seuranta on tarpeen. Annoksia on säädettävä yhdistelmäkäytön aikana ja viikko induktorihoiton jälkeen.

Pitolisantin anto toistuvasti rifampisiinin kanssa pienentää merkittävästi pitolisantin keskimääräistä C_{max} - (noin 0,6-kertaiseksi) ja AUC-suhdetta (noin 0,5-kertaiseksi). Pitolisantin ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini) samanaikaisessa annossa pitää siksi olla varovainen. Mäkikuisamalla (*Hypericum perforatum*) on voimakas CYP3A4:ää indusoiva vaikutus, joten sen ja pitolisantin samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen.

- CYP3A4:n estäjät

CYP3A:n estäjät vaikuttavat pitolisantin farmakokinetiikkaan todennäköisimmin hitailla CYP2D6-metaboloijilla; niiden vaikutusta tähän potilasryhmään ei tällä hetkellä tunneta.

Pitolisantin yhdistelmää greippimehun ja itrakonatsolin kanssa arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla. Millään näistä yhdistelmistä ei havaittu kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia. Biotransformaatioreitin perusteella on noudatettava varovaisuutta, jos tutkittava on hidas CYP2D6-metaboloija, koska puhdistuma on merkittävästi vähäisempää ja altistus lisääntyy.

- Muuta

Kliinisessä moniannostutkimuksessa pitolisantin ja probenesidin yhdistelmä pienensi pitolisantin AUC-arvon noin 0,7-kertaiseksi. Taustalla olevaa mekanismia ei tunneta. Annoksen muuttamista voidaan harkita yhdistelmäkäytön aikana yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaisesti.

Lääkevalmisteet, joiden metaboliaa pitolisantti saattaa muuttaa

- CYP3A4:n ja CYP2B6:n substraatit

Kliininen induktiotutkimus osoitti, että pitolisantti on heikko CYP3A:n indusoija (midatsolaamialtistuksen 0,2-kertainen vähenemä). Näin ollen pitolisantin käyttöä yhdistelmänä pitää välttää CYP3A4:n substraattien (esim. immunosuppressiiviset lääkevalmisteet, dosetakseli, kinaasin estäjät, sisapridi, pimotsidi, halofantriini) kanssa, joiden terapeuttinen marginaali on kapea (ks. kohta 4.4). Muiden CYP3A4:n, CYP2C:n (esim. repaglinidi, fenytoiini, varfariini), P-gp:n (esim. dabigatraani ja digoksiini) tai UGT:n (esim. morfiini, parasetamoli, irinotekaani) substraattien käytössä pitää olla varovainen ja näiden tehon kliininen seuranta on tarpeen.

Pitolisantti saattaa vähentää altistusta suun kautta otettaville ehkäisyvalmisteille, joten niiden lisäksi pitää käyttää jotakin muuta luotettavaa ehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).

- OCT1:n substraatit

Pitolisantti voi *in vitro* -tietojen perusteella olla kliinisesti oleellinen OCT1:n estäjä, ja OCT1:n substraattien (esim. metformiini) kanssa voi esiintyä kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia.

Vaikka tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu, pitolisantin käytössä yhdessä OCT1:n substraatin kanssa (esim. metformiini [biguanidit]) kehoitetaan olemaan varovainen (ks. kohta 5.2).

- Muuta

Pitolisanttia yhdistelmänä modafiniilin tai natriumoksibaatin kanssa arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla terapeuttisina annoksina. Modafiniilin tai natriumoksibaatin kanssa käytettynä ei todettu kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutuksia, eikä annosta tarvitsi muuttaa, kun pitolisanttia annetaan samanaikaisesti obstruktiivisen uniapnean hoitoon parhaillaan käytettävien valmisteiden kanssa.

Pitolisantti vähentää olantsapiinialtistuksen 0,3-kertaiseksi.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 21 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (perustuu pitolisantin/metaboliittien puoliintumisaikaan). Pitolisantti ja sen metaboliitit saattavat heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naispotilaiden pitää siksi käyttää tehokasta vaihtoehtoista ehkäisyä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja pitolisantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien teratogeenisuutta. Pitolisantin ja sen metaboliittien havaittiin läpäisevän rottien istukan (ks. kohta 5.3).

Pitolisanttia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Eläinkokeissa on osoitettu, että pitolisantti ja sen metaboliitit erittyvät maitoon. Tämän vuoksi imettäminen on vasta-aiheista pitolisanttihoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia siemennesteen parametreihin, mutta ei merkittävää vaikutusta urosten lisääntymisuuritukseen eikä elävien sikiöiden prosenttiosuuteen hoidetuilla naarailla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pitolisantilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Pitolisanttia käyttäville potilaille, joilla on poikkeavaa uneliaisuutta, pitää kertoa, ettei heidän viireystilansa välttämättä palaudu normaaliksi. Potilaiden, joilla on päiväaikaista uneliaisuutta, mukaan lukien pitolisanttia käyttävien potilaiden, uneliaisuus pitää arvioida uudelleen tihein väliajoin, ja heitä pitää tarvittaessa kehottaa välttämään ajamista tai muuta mahdollisesti vaarallista toimintaa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat päänsärky 12,4 %, unettomuus (kaikki tyypit) 8,9 %, pahoinvointi 3,3 %, ahdistuneisuus 2,2 %, vatsakipu 2,8 %, kiertoahuimaus (vertigo) 1,7 % ja ripuli 1 %.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pitolisantin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, ja ne on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän suositeltujen termien ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot			Vyöruusu Ylähengitysteiden virusinfektio
Veri ja imukudos			Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus Suurentunut veren kolesterolipitoisuus Kohonnut verenpaine Suurentunut veren triglyseridipitoisuus Suurentunut maksaentsyymipitoisuus Suurentunut transaminaasipitoisuus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Alkoholin sietokyvyttömyys Lisääntynyt ruokahalu Hypoglykemia Painon lasku Painon nousu
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus (kaikki tyypit) Ahdistuneisuushäiriöt Unihäiriöt	Sekavana havahtuminen AMasennustilat Pelkotilat Ärtynisyys Hermostuneisuus Libidon häiriöt Paniikkireaktio Vieroitusoireet
Hermosto	Päänsärky		Unirytmien häiriöt Heitehuimaus Makuhäiriö Psykomotorinen ylivilkkaus Migreeni Unihalvaus Hypotonia
Silmät			Kuivat silmät Fotopsia
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus (vertigo)	Tinnitus
Sydän			Ensimmäisen asteen eteis- kammiokatkos Sydämentykytys Takykardia Kammioisälyönnit Pidentynyt QT-aika EKG:ssa Tihentynyt sydämen syke
Verisuonisto		Hypertensio	Kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Haukottelu Yskä Yöllinen hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi/oksentelu Vatsakipu ja -vaivat Ripuli	Ummetus Suun kuivuminen Enterokoliitti Ulosteen värimuutos

			Maha-suolikanavan häiriöt Pahanhajuinen hengitys Ilmavaivat Verenvuoto peräsuolesta Liiallinen syljeneritys
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma Liikahikoilu Kutina Ihon punoitus Kylmänhiki Yöhikoilu Aurinkoihottuma
Luusto, lihaksen ja sidekudos			Epämukavat tuntemukset raajoissa Lihasspasmit Lihaskipu Nivelkipu Jännetulehdus
Munuaiset ja virtsatiet			Tihentynyt virtsaamistarve
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kipu ja epämukavat tuntemukset	Voimattomuus Kuume Jano

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Päänsärky ja unettomuus

Obstruktiivisen uniapnean käyttöaihetta koskevilla kliinisissä tutkimuksissa päänsärky- ja unettomuusjaksoja (12,4 % ja 8,9 %) on raportoitu useammin naisilla (päänsärky ja unettomuus) ja vanhuksilla (unettomuus). Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita (ks. kohta 4.2). Annosta on muutettava vastaavasti.

Mahalaukun häiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu todennäköisesti liikahappoisuudesta johtuvia mahalaukun häiriötä 3,5 %:lla pitolisanttia saaneista potilaista. Pahoinvointia on raportoitu yleisemmin naisilla. Suurin osa näistä vaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita. Jos oireet jatkuvat pitkään, voidaan aloittaa korjaava hoito protonipumpun estäjillä.

Potilaat, joiden painoindeksi BMI on pieni/normaali (< 25)

Päänsärlyn, unettomuuden, pahoinvoinnin ja ahdistuksen on raportoitu olleen yleisempää potilailla, joiden painoindeksi on pieni tai normaali. Annosta on muutettava vastaavasti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Pitolisanttiyliannoksen oireita voivat olla päänsärky, unettomuus, ärtyneisyys, pahoinvointi ja vatsakipu.

Hoito

Yliannostapauksissa suositellaan sairaalahoitoa ja vitaalitoimintojen seuranta. Vastalääkettä ei ole selkeästi tunnistettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet, ATC-koodi: N07XX11.

Vaikutusmekanismi

Pitolisantti on suun kautta otettuna aktiivinen histamiini-H3-reseptorin antagonisti/käänteinen agonisti, joka histamiinin autoreseptoreita salpaamalla lisää aivojen histaminergisten hermosolujen aktiivisuutta. Nämä hermosolut ovat osa tärkeää laaja-alaisesti koko aivoissa vireystilaa säätelevää järjestelmää. Lisäksi pitolisantti muuntaa hermoston eri välittäjäainejärjestelmiä ja siten lisää asetyylikoliinin, noradrenaliinin ja dopamiinin vapautumista aivoissa.

Kliininen teho

Pitolisantin tehoa obstruktiivista uniapneaa sairastavien potilaiden päiväaikaisen uneliaisuuden hoidossa on tutkittu kahdessa kliinisessä pivotaalitutkimuksessa: HAROSA I ja HAROSA II.

HAROSA I -tutkimuksessa tutkittiin pitolisantin tehoa ja turvallisuutta päiväaikaisen uneliaisuuden hoidossa potilailla, joilla on obstruktiivinen uniapneaoireyhtymä ja joilla on päiväaikaista uneliaisuutta CPAP-hoidosta (jatkuvasta positiivisesta hengitystiepainehoidosta) huolimatta. Se oli prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa pitolisanttia verrattiin lumelääkkeeseen 12 viikon kaksoissokkoutetussa jaksossa. 244 potilasta analysoitiin (183 pitolisantilla, 61 lumelääkkeellä), 83 % miehiä, ikä keskimäärin 53 vuotta, 12 % yli 65-vuotiaita. Potilailla oli päiväaikaista uneliaisuutta (Epworth-uneliaisuuskyselyn [Epworth Sleepiness Scale, ESS] pistemäärä 12 tai enemmän). Potilaat saivat nenä-CPAP-hoitoa (nenän kautta annettavaa ylipainehoitoa) vähintään kolmen kuukauden ajan, ja heillä oli nenä-CPAP-hoidon onnistumiseksi etukäteen tehdyistä toimenpiteistä huolimatta edelleen päiväaikaista uneliaisuutta.

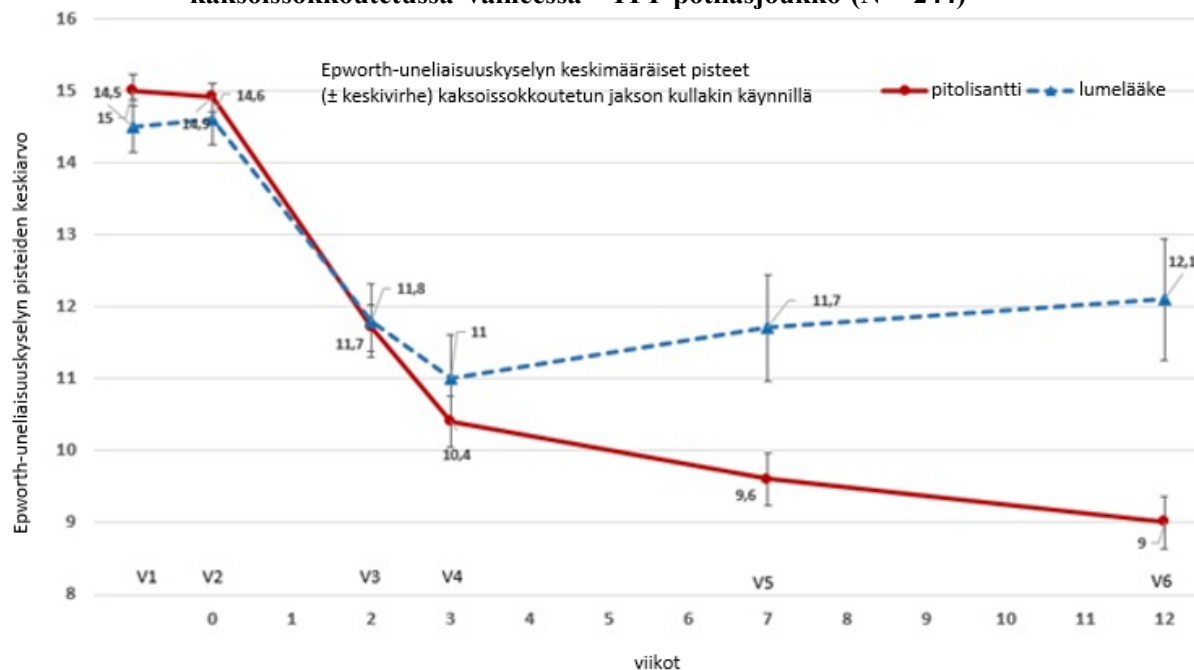
Ensisijainen tehon muuttuja oli muutos Epworth-uneliaisuuskyselyssä lähtötason ja hoidon päättymisen välillä. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana määrätty enimmäisannos oli 18 mg 79,8 %:lla potilaista vaikuttavalla aineella hoitoa saaneessa ryhmässä ja 88,5 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä. Suurin annos saavutetaan 4,5 mg:sta aloitetun kolmen viikon titrauksen jälkeen.

12 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen pitolisantilla raportoitiin Epworth-uneliaisuuskyselyn perusteella merkittävä paraneminen lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 1).

Taulukko 1. Tehon tulokset 12 viikon jälkeen HAROSA I -tutkimuksessa

Parametrit	Hoitoryhmä (n)	Lähtö-tilanteen pisteet (V2)	Loppu-tilanteen pisteet (V6)	Muutos	Ero lumelääkkeeseen 95 %:n luottamusväli	p-arvo
Epworth-uneliaisuuskysely (keskihajonta)	Lumelääke (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6 (-3,9; -1,4)	p < 0,001
	Pitolisantti (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

Kuva 1. Muutokset Epworth-uneliaisuuskyselyn (ESS) pisteissä P09-08-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa – ITT-potilasjoukko (N = 244)



HAROSA II -tutkimuksessa selvitettiin pitolisantin tehoa ja turvallisuutta päiväaikaisen uneliaisuuden hoidossa potilailla, joilla oli obstruktiivinen uniapneaoireyhtymä ja jotka kieltäytyivät CPAP-hoidosta (jatkuva positiivinen hengitystiepainehoito). Se oli prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa pitolisanttia verrattiin lumelääkkeeseen 12 viikon kaksoissokkoutetussa vaiheessa, jota seurasi 40 viikon avoin jatkovaihe. 268 potilasta analysoitiin (201 pitolisantilla, 67 lumelääkkeellä), 75 % miehiä, ikä keskimäärin 52 vuotta, 12 % yli 65-vuotiaita. Potilaiden Epworth-uneliaisuuskyselyn [ESS] pisteet olivat vähintään 12, ja he kieltäytyivät nenä-CPAP-hoidosta ja heillä oli edelleen päiväaikaista uneliaisuutta.

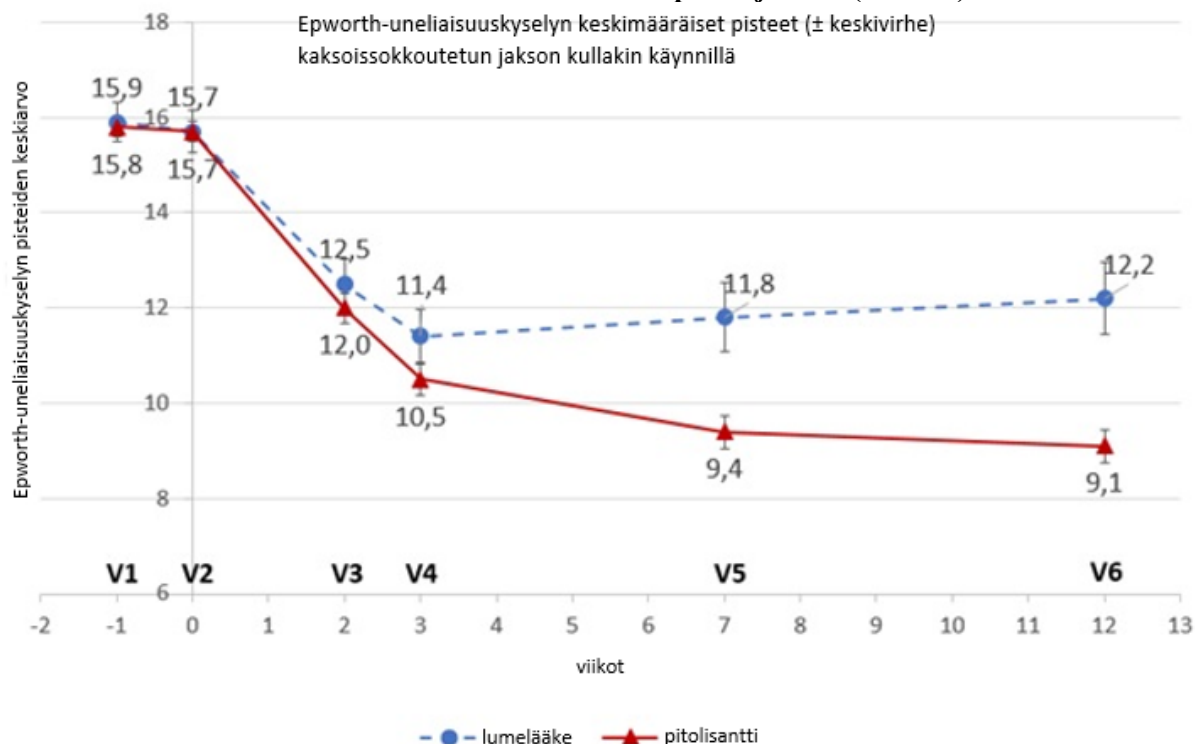
Ensisijainen tehon muuttuja oli muutos Epworth-uneliaisuuskyselyn [ESS] pisteissä lähtötason ja hoidon päättymisen välillä. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana määrätty enimmäisannos oli 18 mg 82,5 %:lla potilaista vaikuttavalla aineella hoitoa saaneessa ryhmässä ja 86,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä.

12 viikon kaksoissokkoutetun hoidon jälkeen pitolisantilla raportoitiin Epworth-uneliaisuuskyselyn perusteella merkittävä paraneminen lumelääkkeeseen verrattuna (ANCOVA-malliin perustuva korjaus Epworth-uneliaisuuskyselyn ja lähtötilanteen (V2) painoindeksin sekä satunnaisvaikutuksena tutkimuskeskuksen suhteen) (taulukko 2).

Taulukko 2. Tehon tulokset 12 viikon jälkeen HAROSA II -tutkimuksessa

Parametrit	Hoitoryhmä (n)	Lähtötilanteen pisteet (V2)	Lopputilanteen pisteet (V6)	Muutos	Ero lumelääkkeeseen 95 %:n luottamusväli	p-arvo
Epworth-uneliaisuuskysely (keskihajonta)	Lumelääke (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 (-4,0; -1,5)	p < 0,001
	Pitolisantti (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

Kuva 2. Muutokset Epworth-uneliaisuuskyselyn (ESS) pisteissä P09-09-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa – ITT-potilasjoukko (N = 268)



Laajennetussa analyysissä näitä kahta HAROSA-tutkimusta verrattiin ja ne yhdistettiin; analyysissä todettiin pitolisantin parantaneen lumelääkkeeseen verrattuna pääparametreja (Epworth-uneliaisuuskysely, OSleR-testi, Pichot-uupumusasteikko ja lääkärin yleisarvio [CGI]) merkittävästi.

Taulukko 3. Tärkeimmät tehon tulokset yhdistetyssä analyysissä HAROSA I – HAROSA II

	Keskiarvo	95 %:n luottamusväli	p-arvo
OSleR-testi ⁽¹⁾	1,18	1,02; 1,35	p = 0,022
Pichot-uupumusasteikko ⁽²⁾	-1,27	-2,30; -0,23	p = 0,017
Lääkärin yleisarvio (CGI) ⁽³⁾	-0,63	-0,84; -0,47	p < 0,001

- 1) pitolisantin ja lumelääkkeen keskimääräinen suhde
- 2) hoitovaikutus
- 3) pitolisantin ja lumelääkkeen välinen ero

Tiedot avoimesta tutkimuksesta

Potilailla, jotka osallistuivat HAROSA I- ja HAROSA II -tutkimusten 12 viikon kaksoissokkoutettuun jaksoon, oli mahdollisuus osallistua 40 viikon avoimeen vaiheeseen. Avoimen vaiheen ensisijainen tavoite oli enintään 18 mg:n/vrk pitolisanttiannosten pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon arviointi. Pitolisantin vaikutuksen säilymistä obstruktiivista uniapneaa sairastavien potilaiden päiväaikaiseen uneliaisuuteen ei ole varmistettu sokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

HAROSA I -tutkimuksessa 1,5 % potilaista vetäytyi tutkimuksesta avoimen vaiheen aikana tehon puutteen vuoksi ja 4,0 % haittavaikutusten vuoksi. HAROSA II -tutkimuksessa 1,3 % potilaista vetäytyi tutkimuksesta avoimen vaiheen aikana tehon puutteen vuoksi ja 2,5 % haittavaikutusten takia.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ozawade-valmisteen käytöstä obstruktiivisen uniapnean hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveiden vapaaehtoisten altistumista pitolisantille arvioitiin tutkimuksissa, joihin osallistui yli 200 tutkittavaa. He saivat pitolisanttia enimmillään 216 mg:n kerta-annoksina enintään 28 päivän ajan.

Imeytyminen

Pitolisantti imeytyy hyvin ja nopeasti. Sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kolme tuntia annon jälkeen. Vakaassa tilassa (geometrisen keskiarvo, variaatiokerroin) hoitoannoksen (18 mg) C_{max} on 35,5 ng/ml (59,2 %) ja AUC on 378 ng x h/ml (86,3 %).

Toistuvassa annossa vakaa tila saavutetaan noin 5–6 päivän annon jälkeen ja se johtaa pitoisuuden suurenemiseen seerumissa noin 2-kertaiseksi. Yksilöiden välinen vaihtelu on melko suurta (C_{max} - ja AUC_{0-24h} -arvojen geometriset variaatiokertoimet: 59,2 [C_{max}] ja 86,3 [AUC_{0-24h}]). Joillakin vapaaehtoisilla on havaittu poikkeavan korkeita pitoisuuksia (ilman siedettävyyteen liittyviä ongelmia).

Samanaikainen ruokailu ei vaikuta pitolisantin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

Pitolisantti sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (91,4–95,2 %) ja jakautuu lähes tasaisesti veren punasoluihin ja plasmaan.

Pitolisantti jakautuu laajasti, ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 5–10 l/kg.

Biotransformaatio

Pitolisantin metabolia ihmisillä tunnetaan hyvin ja se on tärkein eliminaatioreitti. Tärkeät konjugoitumattomat metaboliitit ovat pitolisantin pilkottuja muotoja, jotka johtavat virtsassa ja seerumissa havaittaviin inaktiivisiin merkittäviin karboksyylihappometaboliitteihin, joista kolme on tärkeitä ja viisi on vähemmän tärkeitä eri kohdissa hydroksyloituneita/N-oksidoituneita johdannaisia. *In vitro* -määritetyn entsyymin osuuden ja massatasetutkimuksessa tunnistettujen päämetaboliittien altistuksen yhdistämällä arvioitu CYP-entsyymien kokonaisuus pitolisantin metaboliassa on CYP2D6:n osalta 60 % ja CYP3A4/3A5:n osalta ~ 30 %, kun CYP2D6-fenotyyppi on ultranopea metaboloija. Useita konjugoituneita metaboliitteja tunnistettiin, ja näistä tärkeimpiä (inaktiivisia) ovat pitolisantin karboksyylihappometaboliittien kaksi glysiinikonjugaattia ja monohydroksidesaturoituneen pitolisantin ketonimetaboliitin glukuronidi.

Esto/induktio

Pitolisantti ja sen tärkeimmät metaboliitit eivät estä maksan mikrosomeissa merkittävästi sytokromien CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 tai CYP3A4 ja uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasien isomuotojen UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 aktiivisuutta pitoisuuksiin 13,3 mikroM saakka, mikä on huomattavasti suurempi pitoisuus kuin hoitoannoksilla saavutettavat pitoisuudet. Pitolisantti on kohtalaisen voimakas CYP2D6:n estäjä ($IC_{50} = 2,6$ mikroM).

In vitro -tietojen perusteella pitolisantti ja sen päämetaboliitit saattavat terapeuttisina pitoisuuksina indusoida CYP3A4:ää ja CYP2B6:tta sekä ekstrapoloinnin kautta CYP2C:tä, UGT:tä ja P-gp:tä. Kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin pitolisantin vaikutusta CYP3A4:ään ja CYP2B6:een käyttämällä midatsolaamia ja bupropionia CYP3A4:n ja CYP2B6:n mallisubstraatteina. Pitolisantti ei vaikuta bupropionin farmakokinetiikkaan eikä se siten ole CYP2B6:n eikä CYP1A2:n induktori; se tulisi katsoa kliinisesti oleellisina pitoisuuksina rajatilan/heikoksi induktoriksi.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että pitolisantti ei ole ihmisen P-glykoproteiinin eikä rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti tai estäjä. Pitolisantti ei ole OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti. Pitolisantti ei ole testatuilla pitoisuuksilla OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, MATE1:n tai MATE2K:n estäjä. Pitolisantilla on havaittu yli 50 % estävä vaikutus OCT1:een (orgaanisten kationien kuljettajaproteiiniin 1) pitoisuutena 1,33 mikroM. Pitolisantin ekstrapoloitu IC_{50} -arvo on 0,795 mikroM (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Pitolisantin puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia. Se eliminoituu pääosin virtsaan (noin 90 %) farmakologisesti inaktiivisina konjugoitumattomina sekä glysiiniin ja glukuronidiin konjugoituneina metaboliitteina. Pieni osa (2,3 %) havaittiin ulosteissa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kerta-annostietojen arviointi ristikkäistutkimuksessa osoittaa, että 18–216 mg:n annoksilla pitolisantti-altistukset suurenevat suhteellisesti, mutta kliinisellä annosalueella 4,5–18 mg hiukan enemmän kuin suhteessa annokseen.

Erietyiset potilasryhmät

Pitolisantin farmakokinetiikassa ei todennäköisesti ole kliinisesti oleellisia eroja sukupuolen vuoksi. Pitolisanttia ei ole tutkittu liikalihavilla ihmisillä, joiden painoindeksi on yli 40 kg/m².

Iäkkäät

68–80-vuotiailla terveillä vapaaehtoisilla pitolisantin farmakokinetiikka ei ollut erilainen nuorempiin (18–45-vuotiaisiin) potilaisiin verrattuna. Yli 80-vuotiailla kinetiikka muuttuu hieman, mutta ei kliinisesti oleellisesti. Iäkkäistä on vähän tietoa on saatavissa. Tämän vuoksi annostusta pitää säätää potilaan maksan tilan mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (asteet 2–4 kroonisen munuaissairauden kansainvälisessä luokittelussa, ts. kreatiniinipuhdistuma 15–89 ml/min) C_{max}- ja AUC-arvot suurenevät yleisesti 2,5-kertaisiksi (ks. kohta 4.2). Taustalla olevaa mekanismia ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavilla AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi C_{max}-arvon pysyessä muuttumattomana terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Keskipaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavilla potilailla AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi C_{max}-arvon pysyessä muuttumattomana (ks. kohta 4.2). Pitolisantin farmakokinetiikkaa ei ole vielä arvioitu toistuvia annoksia saaneilla maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Etninen alkuperä

Kaikki tutkimukset on tehty pääasiassa valkoihoisilla (valkoihoiset = 270, mustaihoiset = 38, aasialaiset = 20, muut = 3). Hakijan antamien tietojen perusteella altistus vaikuttaa olevan samankaltainen eri etnisten alkuperien välillä.

CYP2D6-fenotyyppit ja CYP3A-polymorfismi

Pitolisantille altistuminen oli suurempaa CYP2D6-entsyymin hitailla metaboloijilla kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa; C_{max} ja AUC_(0-tau) olivat ensimmäisenä päivänä noin 2,7-kertaisesti ja 3,2-kertaisesti suurempia ja seitsemäntenä päivänä 2,1-kertaisia ja 2,4-kertaisia. Pitolisantin puoliintumisaika seerumissa oli hitailla CYP2D6-metaboloijilla pitempi kuin nopeilla metaboloijilla.

Tutkittavilla, jotka ovat keskinopeita, nopeita (normaaleja) tai ultranopeita CYP2D6-metaboloijia, CYP2D6 on tärkein pitolisantin biotransformaatioon osallistuva entsyymi. CYP3A:n osuus on vähäisempi. CYP3A4:n ja CYP3A5:n geneettisillä polymorfismeilla ei todennäköisesti ole merkittävää vaikutusta pitolisantin farmakokinetiikkaan. CYP2D6:n estäjät vaikuttavat näillä tutkittavilla pitolisantin farmakokinetiikkaan, mutta CYP3A:n estäjät eivät vaikuta. Tutkittavilla, jotka ovat ultranopeita CYP2D6-metaboloijia, CYP3A:n induktorit voivat johtaa pitolisantin vielä nopeampaan eliminaatioon ja pienempään altistukseen muihin alaryhmiin verrattuna. Tämä voi johtaa terapeuttisia pitoisuuksia pienemään altistukseen.

Tutkittavilla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia tai jotka ovat keskinopeita, nopeita tai ultranopeita CYP2D6-metaboloijia ja käyttävät CYP3A:n induktoreita, CYP3A osallistuu merkittävästi pitolisantin biotransformaatioon ja CYP2D6 vähemmän. CYP3A4:n ja 3A5:n geneettisillä polymorfismeilla voi olla merkittävä vaikutus pitolisantin farmakokinetiikkaan vain näissä olosuhteissa.

Tutkittavilla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metaboloijia, CYP3A:n estäjät ja induktorit vaikuttavat pitolisantin farmakokinetiikkaan ja CYP2D6:n estäjät vaikuttavat siihen huomattavasti vähemmän. Tutkittavilla, jotka ovat keskinopeita, nopeita tai ultranopeita CYP2D6-metaboloijia ja jotka käyttävät CYP3A:n induktoria, CYP3A:n estäjä vähentää CYP3A:n osuutta kokonaismetaboliassa. Altistus on

kuitenkin todennäköisesti samankaltainen kuin tutkittavilla, jotka eivät käytä CYP3A:n induktoria. Siten CYP3A:n esto ei tässä alaryhmässä todennäköisesti vaikuta pitolisantin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla havaittiin huippupitoisuuden (T_{max}) yhteydessä ohimeneviä palautuvia kouristusepisodeja, jotka saattavat liittyä tällä lajilla, mutta ei ihmisillä, runsaana esiintyvään metaboliittiin. Apinoilla raportoitiin suurimmilla annoksilla ohimeneviä keskushermostoon liittyviä klinisiä oireita, mukaan lukien oksentelua, vapinaa ja kouristuksia. Rotilla ilmeni suurimmilla annoksilla joissakin elimissä (maksat, pohjukaissuoli, kateenkorva, lisämunuainen ja keuhkot) joitakin vähäisiä histopatologisia muutoksia.

Terapeuttisia pitoisuuksia suuremmalla IC_{50} -arvolla pitolisantti salpasi hERG-kanavan ja aiheutti koirille vähäistä QTc-ajan pidentymistä.

Lääkeriippuvuuden ja lääkkeen väärinkäytön todennäköisyyttä tutkittiin prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja apinoilla. Sietokykyä, riippuvuutta ja itseannostelua koskevien tutkimusten perusteella ei kuitenkaan voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä.

Pitolisantti ei ollut genotoksinen eikä karsinogeeninen.

Pitolisantilla havaittiin teratogeeninen vaikutus emolle toksisilla annoksilla (teratogeenisuuden turvamarginaalit rotilla 7,3 ja kaniineilla 2,6). Suuret pitolisanttiannokset aiheuttivat morfologisia poikkeavuuksia siittiöihin ja vähensivät niiden liikkuvuutta ilman merkittäviä vaikutuksia urosrottien hedelmällisyysindekseihin. Naarasrotilla ne pienensivät elävien hedelmöityneiden munasolujen prosenttiosuutta ja lisäsivät implantaation jälkeisten keskenmenojen määrää (turvamarginaali = 2,3). Pitolisantti hidasti syntymänjälkeistä kehitystä (turvamarginaali = 2,3).

Pitolisantin ja sen metaboliittien on havaittu läpäisevän eläinten istukkaesteen ja erittyvän maitoon.

Nuoruusiän toksisuustutkimukset

Rotilla tehdyissä nuoruusiän toksisuustutkimuksissa suurten pitolisanttiannosten havaittiin aiheuttavan annosriippuvaista kuolleisuutta ja kouristusepisodeja, jotka saattoivat kuitenkin liittyä rotilla, mutta ei ihmisillä, runsaasti esiintyvään metaboliittiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)
Krospovidoni, tyyppi A (E 1202)
Talkki (E 553b)
Magnesiumstearaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E 551)

Päällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E 1203)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 3350 (E 1521)
Talkki (E 553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suuritiheyksisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa turvasinetillinen ja lapsiturvallinen polypropeenikierrekorkki, johon on kiinnitetty kuivausainetta (silikageeliä).

Ozawade 4,5 mg

Saatavana pakkauksina, jotka sisältävät yhden 30 tabletin purkin tai yhden 90 tabletin purkin.

Ozawade 18 mg

Saatavana pakkauksina, jotka sisältävät yhden 30 tabletin purkin tai yhden 90 tabletin purkin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bioprojet Pharma

9, rue Rameau

75002 Pariisi

Ranska

Puhelin: +33 (0)1 47 03 66 33

Faksi: +33 (0)1 47 03 66 30

sähköposti: contact@bioprojet.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1546/001

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

EU/1/21/1546/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ozawade 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
pitolisantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,45 mg pitolisanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariisi
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ozawade 4,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ozawade 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
pitolisantti
suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 tablettia
90 tablettia

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ozawade 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
pitolisantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg pitolisanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariisi
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ozawade 18 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ozawade 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
pitolisantti
suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 tablettia
90 tablettia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ozawade 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ozawade 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
pitolisantti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ozawade on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ozawade-valmistetta
3. Miten Ozawade-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ozawade-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ozawade on ja mihin sitä käytetään

Ozawade on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena pitolisanttia.

Ozawadea käytetään päiväaikaisen uneliaisuuden hoitoon aikuisille, joilla on obstruktiivinen uniapnea. Sitä käytetään, kun uneliaisuutta esiintyy CPAP-hoidosta (jatkuvasta positiivisesta hengitystiepainehoidosta) huolimatta tai jos potilas ei ole sietänyt CPAP-hoitoa.

Obstruktiivinen uniapnea on sairaus, josta aiheutuu unen aikana vähintään 10 sekunnin kestoisia hengityskatkoksia. Tämä voi aiheuttaa päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua odottamattomissa tilanteissa (nukahtelukohtauksia).

Lääkkeen vaikuttava aine pitolisantti vaikuttaa aivojen soluissa vireystilan säätelyyn osallistuviin reseptoreihin. Tämä vaikutus vähentää päiväaikaista uneliaisuutta ja väsymystä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ozawade-valmistetta

Älä ota Ozawadea

- jos olet allerginen pitolisantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksasairaus, sillä pitolisantti hajoaa tavallisesti maksassa ja jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt vaikeasteisesti, sitä saattaa kertyä elimistöön suuria määriä
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Ozawadea, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on joskus ollut ahdistuneisuutta tai masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatuksia

- jos sinulla on maksaongelmia, sillä annosta voi olla tarpeen muuttaa
- jos sinulla on mahahaava tai käytät lääkkeitä, kuten tulehdusta vähentäviä lääkkeitä, jotka voivat ärsyttää mahalaukkuja, sillä Ozawade-hoidon yhteydessä voi ilmetä mahavaivoja
- jos olet erittäin ylipainoinen tai alipainoinen, koska painosi voi nousta tai laskea Ozawade-hoidon aikana
- jos sinulla on sydänongelmia; kun käytät Ozawade-valmistetta, lääkärin on tutkittava sydämesi säännöllisesti
- jos sairastat vaikea-asteista epilepsiaa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Ozawade-valmisteen käyttöä.

Ozawade ei korvaa obstruktiivisen uniapnean ensisijaista hoitoa, kuten CPAP-hoitoa. Sinun pitää jatkaa tällaista hoitoa sekä Ozawade-hoitoa.

Lapset ja nuoret

Lasten tai nuorten ei pidä käyttää Ozawade-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Ozawade

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Ozawade voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia, ja muut lääkkeet voivat muuttaa Ozawade-valmisteen vaikutuksia. Lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- masennuslääkkeitä, kuten klomipramiinia, duloksetiinia, fluoksetiinia, imipramiinia, mirtatsapiinia, paroksetiinia ja venlafaksiinia
- bupropionia, jota käytetään joko masennuslääkkeenä tai apuna tupakoinnin lopettamiseen
- lääkkeitä allergioiden hoitoon nimeltään antihistamiinit, kuten feniramiinimaleaattia, kloorifeniramiinia, difenhydramiinia, prometatsiinia, mepyramiinia, doksyliamiinia
- rifampisiinia, joka on antibiootti tuberkuloosin ja joidenkin muiden infektioiden hoitoon
- epilepsialääkkeitä (kouristuskohtausten ehkäisyyn), kuten karbamatsepiinia, fenobarbitaalia ja fenytoiinia
- sydänlääkkeitä, kuten digoksiinia ja kinidiiniä
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on rohdosvalmiste masennukseen
- sinakalseettia, jota käytetään lisäkilpirauhassairauksien hoitoon
- terbinafiinia, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- diabeteslääkkeitä, kuten metformiinia ja repaglinidia
- syövän hoidossa käytettäviä lääkkeitä, kuten dosetakselia ja irinotekaania
- sisapridia, jota käytetään mahalaukun refluksen hoitoon
- pimotsidia, jota käytetään joidenkin mielenterveyshäiriöiden hoitoon
- halofantriinia, jota käytetään malarian hoitoon
- efavirensia, joka on viruslääke HIV-infektion hoitoon
- morfiinia, jota käytetään vaikea-asteisen kivun hoitoon
- parasetamolia, jota käytetään kivun hoitoon
- hyytymisenestolääkkeitä (veritulppia estäviä lääkkeitä), kuten dabigatraania ja varfariinia
- probenesidiä, jota käytetään kihdin hoitoon
- lääkkeitä kivun, tulehduksen ja kuumeen hoitoon, kuten asetyyliisalisyylihappoa (aspiriinia), diklofenaakkia, ibuprofeenia, meloksikaamia ja naprokseenia
- hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (raskauden ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä), ks. myös jäljempänä kohta Raskaus.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä ota Ozawadea raskauden aikana, ellettä päätä yhdessä lääkärin kanssa, että sen käyttö on tarpeellista. Ozawaden raskaudenaikaisen käytön riskeistä ei ole riittävästi tietoa. Jos olet nainen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Ozawade-hoidon aikana ja vähintään 21 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Koska Ozawade saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn (raskauden ehkäisyyn käytettävän lääkkeen) tehoa, on käytettävä jotakin muuta tehokasta ehkäisymenetelmää.

Imetys

Sinun on lopetettava imetys, kun aloitat Ozawaden käytön. Ozawade erittyy maitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat tuntea olosi uneliaaksi tai keskittymiskykyysi voi heikentyä. Ole varovainen tarkkaavaisuutta vaativissa toimissa, kuten ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita. Jos et ole varma, miten sairautesi vaikuttaa ajokykyyn, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

3. Miten Ozawade-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoito aloitetaan yleensä kerran päivässä otettavalla 4,5 mg:n annoksella, jota suurennetaan kolmen viikon aikana asteittain potilaalle parhaiten sopivaan annokseen. Lääkäri voi milloin tahansa hoidon aikana suurentaa tai pienentää annosta sen perusteella, miten hyvin lääke tehoaa ja miten hyvin siedät sitä. Suurin päivittäinen annos on 18 mg.

Lääkkeen vaikutuksen havaitsemiseen voi kulua muutamia päiviä. Lääkkeen täysi hyöty havaitaan yleensä muutaman viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Älä muuta Ozawade-annosta itse. Kaikkien annosmuutosten on tapahduttava lääkärin määräyksestä ja lääkärin seurannassa.

Jos annoksesi on 4,5 mg, ota yksi 4,5 mg:n tabletti.

Jos annoksesi on 9 mg, ota kaksi 4,5 mg:n tablettia.

Jos annoksesi on 18 mg, ota yksi 18 mg:n tabletti.

Ota Ozawade suun kautta kerran päivässä aamuisin aamiaisen yhteydessä.

Älä ota Ozawadea iltpäivällä, sillä se saattaa aiheuttaa univaikeuksia.

Jos otat enemmän Ozawade-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Ozawade-tablettia, ota yhteyttä lähimmän sairaalan ensiapuun tai kerro asiasta välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Sinulle voi ilmaantua päänsärkyä, mahakipua tai pahoinvointia tai ärtyisyyttä. Sinulla saattaa olla myös univaikeuksia. Ota tämä pakkausseloste ja kaikki jäljellä olevat tabletit mukaasi.

Jos unohtat ottaa Ozawade-valmistetta

Jos unohtat ottaa lääkkeesi, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Ozawade-valmisteen oton

Jatka Ozawade-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Älä lopeta Ozawade-valmisteen käyttöä äkillisesti itse.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- päänsärky.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- univaikeudet, nukkumisvaikeudet, ahdistuksen tunne
- pyörrytyksen tunne (vertigo)
- korkea verenpaine
- pahoinvointi, epämukavat tuntemukset vatsassa, ripuli
- kipu ja epämukavuuden tunne.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- ylähengitysteiden virusinfektio (flunssa), huuliherpes
- muutos vuotoaikatutkimuksissa, maksan toimintaan liittyvät poikkeavat veriarvot, kohonnut verenpaine, suurentunut veren kolesterolipitoisuus
- alkoholin sietokyvyttömyys, lisääntynyt ruokahalu, pieni verensokeripitoisuus, painon muutos
- ärtyisyys, sekavuustila, pelko, paniikkireaktio, muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen halukkuus, masentuneisuuden tunne, hermostuneisuuden tunne
- tasapainon menetys, unirytmien häiriöt, makuaistin heikkeneminen, äkilliset ja ennakoimattomat liikuntakyvyn ja liikuntakyvyttömyyden vaiheet, migreeni, unihalvaus, fyysisen toimintakyvyn menetys
- kuivat silmät, valonvälähdykset tai lasiaiskellujat näkökentässä
- korvan soiminen tai surina
- epäsäännöllinen sydämen rytmi, sydämentykytys, nopea sydämen syke, poikkeava sydämen syke
- kuumat aallot
- haukottelu, yskä, hengitysvaikeudet yöllä
- ummetus, suun kuivuminen, ruoansulatuskanavan häiriöt, ruoansulatuskanavan tulehdus, ulosteen värimuutokset, pahanhajuinen hengitys, ilmavaivat, verenvuoto peräsuolesta, runsas syljeneritys
- ihottuma, kasvojen kutina, ihon punoitus, kylmänhiki, voimakas hikoilu, yöhikoilu, ihon poikkeavan suuri herkkyys auringonvalolle
- epämukavat tuntemukset käsivarsissa ja säärissä, lihasspasmit, lihaskipu, nivelkipu, jännekipu
- tiheä virtsaaminen
- väsymys, kuumuuden tunne, jano.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa

haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ozawade-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ozawade sisältää

Vaikuttava aine on pitolisantti.

Ozawade 4,5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,45 mg pitolisanttia.

Ozawade 18 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg pitolisanttia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, talkki, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi, makrogoli 3350.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ozawade 4,5 mg on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 3,7 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”5”.

Ozawade 18 mg on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”20”.

Ozawadea on saatavana purkeissa, jotka sisältävät 30 tai 90 tablettia.

Ozawade 4,5 mg: saatavana pakkauksina, joissa on yksi 30 tabletin purkki, tai pakkauksina, joissa on yksi 90 tabletin purkki.

Ozawade 18 mg: saatavana pakkauksina, joissa on yksi 30 tabletin purkki, tai pakkauksina, joissa on yksi 90 tabletin purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariisi
Ranska

Valmistaja

Ozawade 18 mg

Inpharmasci

ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies

1 rue de Nungesser

59121 Prouvy

Ranska

Ozawade 4,5 mg

Patheon

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bioprojet Benelux

0032(0)78050202

info@bioprojet.be

Lietuva

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

България

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Luxembourg/Luxemburg

Bioprojet Benelux

0032(0)78050202

info@bioprojet.be

Česká republika

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Magyarország

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Danmark

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland

B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com

Malta

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Deutschland

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

info@bioprojet.de

Nederland

Bioprojet Benelux N.V.

088 34 34 100

info@bioprojet.nl

Eesti

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Norge

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland

B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com

Ελλάδα

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

España

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland
B.V.
+46 (0)10 33 50 800
contact@zambongroup.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.