I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ozawade 4,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ozawade 18 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ozawade 4,5 mg plėvele dengta tabletė
Kiekvienoje tabletėje yra pitolizanto hidrochlorido, atitinkančio 4,45 mg pitolizanto.

Ozawade 18 mg plėvele dengta tabletė
Kiekvienoje tabletėje yra pitolizanto hidrochlorido, atitinkančio 17,8 mg pitolizanto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Ozawade 4,5 mg plėvele dengta tabletė

Balta, apvali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, 3,7 mm skersmens, viena jos pusė pažymėta skaičiumi „5“.

Ozawade 18 mg plėvele dengta tabletė

Balta apvali, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė, 7,5 mm skersmens, viena jos pusė pažymėta skaičiumi „20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ozawade skirtas budrumui pagerinti ir pernelyg dideliam mieguistumui dienos metu sumažinti suaugusiems pacientams, sergantiems obstrukcine miego apnėja (OMA), kurių per didelis mieguistumas dienos metu nebuvo tinkamai išgydytas pagrindiniu obstrukcinės miego apnėjos gydymo būdu, pavyzdžiui, nuolatinio teigiamo kvėpavimo takų slėgio palaikymu, arba kurie pastarojo gydymo būdo netoleravo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis patirties gydant obstrukcinę miego apnėją ir valdant širdies bei kraujagyslių riziką. Obstrukcinę miego apnėją reikia kasmet įvertinti iš naujo.

Ozawade nėra kvėpavimo takų obstrukcijos gydymo būdas, skirtas pacientams, sergantiems obstrukcine miego apnėja. Pacientams reikia tęsti pagrindinį OMA gydymo būdą, o jo netoleruojantiems pacientams pagrindinis OMA gydymas turi būti periodiškai atnaujinamas.

Dozavimas

Atsižvelgiant į kiekvieno paciento atsaką ir vaistinio preparato toleravimą, turi būti vartojama mažiausia veiksminga pitolizanto dozė pagal titravimo schemą ir dozė negali viršyti 18 mg per parą.

- 1 savaitė: pradinė 4,5 mg dozė (viena 4,5 mg tabletė) per parą.
- 2 savaitė: dozę galima padidinti iki 9 mg (dviejų 4,5 mg tablečių) per parą.
- 3 savaitė: dozę galima padidinti iki 18 mg (vienos 18 mg tabletės) per parą arba sumažinti iki 4,5 mg (vienos 4,5 mg tabletės) per parą.

Bet kuriuo metu, atsižvelgiant į gydytojo vertinimą ir paciento atsaką, dozę galima sumažinti (iki 4,5 mg per parą) arba padidinti (iki 18 arba 36 mg per parą).

Bendra paros dozė turi būti vartojama kaip vienkartinė dozė ryte per pusryčius.

Veiksmingumo vertinimas
Kadangi duomenų apie ilgalaikį veiksmingumą yra mažai (žr. 5.1 skyrių), gydytojas turi reguliariai vertinti tolesnio gydymo veiksmingumą.

Specialios populiacijos

Senyvo amžiaus pacientai
Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą senyvo amžiaus pacientų populiacijoje yra mažai. Todėl dozę būtina koreguoti atsižvelgiant į kiekvieno paciento atsaką ir vaistinio preparato toleravimą. Pagal turimus duomenis, tarp senyvų žmonių dažniau pasitaiko nemigos atvejų, todėl dozę reikia atitinkamai koreguoti (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, turi būti skiriama ne didesnė nei 18 mg paros dozė.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.
Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, dvi savaites nuo gydymo pradžios paros dozė gali būti padidinta neviršijant didžiausios 18 mg dozės (žr. 5.2 skyrių).
Pitolizanto negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus (*Child-Pugh* C klasės) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija
Ozawade nėra skirtas vaikams, sergantiems obstrukcine miego apnėja (OMA).

CYP2D6 metabolizuojančių pacientų fenotipas (jei žinomas)
Palyginus su gerai CYP2D6 metabolizuojančiais pacientais, nustatyta, kad prastai CYP2D6 metabolizuojantys pacientai patiria didesnę (iki 3 kartų), o itin greitai CYP2D6 metabolizuojantys pacientai – mažesnę (0,8 karto) sisteminę ekspoziciją. Nepastebėta sisteminės ekspozicijos skirtumų tarp CYP2D6 gerai ir vidutiniškai metabolizuojančių pacientų.
Taikant titravimo programą, didinant dozę reikia atsižvelgti į didesnę ekspoziciją CYP2D6 prastai metabolizuojantiems pacientams, o pacientams, kuriems nustatytas prastas CYP2D6 metabolizavimas, galima būtų apsvarstyti dozės koregavimą atsižvelgiant į paciento atsaką ir vaistinio preparato toleravimą (žr. 5.2 skyrių). Be to, šiuo metu negalima pateikti jokių dozių rekomendacijų ypač greitai CYP2D6 metabolizuojantiems pacientams, vartojantiems CYP3A induktorių, nes nėra žinoma, kokia yra farmakokinetika (FK) šios populiacijos pacientams.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus (*Child-Pugh* C klasės) kepenų funkcijos sutrikimas.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichikos sutrikimai

Pitolizanto reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų, pvz., didelis nerimas ar sunki depresija su savižudiško elgesio pavojumi. Pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų ir kurie buvo gydomi pitolizantu, nustatyta minčių apie savižudybę atvejų.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pitolizanto reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, ir jiems dozavimas turi būti pritaikytas pagal 4.2 skyrių.

Virškinimo trakto sutrikimai

Vartojant pitolizantą buvo nustatyta su skrandžio sutrikimais susijusių reakcijų, todėl šį vaistinį preparatą reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems pasireiškė su padidėjusiu skrandžio rūgštingumu susijusių sutrikimų (žr. 4.8 skyrių) arba kurie kartu vartoja skrandį dirginančių preparatų, pvz., kortikosteroidų ar NVNU (žr. 4.5 skyrių).

Mitybos sutrikimai

Pitolizanto reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems nustatyta sunki nutukimo arba anoreksijos forma (žr. 4.8 skyrių). Žymiai pakitus kūno svoriui gydytojas turi iš naujo įvertinti gydymą.

Širdies sutrikimai

Atliekant du specialius poveikio QT intervalui tyrimus nustatyta, kad didesnės (6–12 kartų, t. y. 108–216 mg) už terapines dozes pitolizanto dozės pailgino QTc intervalą nuo nedidelio iki vidutinio masto (10–13 ms). Pacientai, kurie serga širdies ligomis, hipertenzija, kuriems gresia sunkūs nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai ir kurie yra kartu gydomi kitais QT intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais arba kuriems nustatyta padidėjusi repoliarizacijos sutrikimų rizika, pacientai, kurie kartu gydomi vaistiniais preparatais, dėl kurių žymiai padidėja pitolizanto C_{max} ir AUC santykis (žr. 4.5 skyrių), arba pacientai, kuriems nustatytas sunkus inkstų ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių), turi būti atidžiai stebimi (žr. 4.5 skyrių).

Epilepsija

Tiriant gyvūnus, kai buvo vartojamos didelės dozės, nustatyta traukulių (žr. 5.3 skyrių). Atliekant klinikinius tyrimus nustatytas vienas epilepsijos pasunkėjimo atvejis vienam epilepsija sirgusiam pacientui. Sunkia epilepsija sergantiems pacientams vaistinis preparatas turi būti skiriamas atsargiai.

Vaisingo amžiaus moterys

Gydymo laikotarpiu ir bent 21 dieną po jo nutraukimo (atsižvelgiant į pitolizanto ir (arba) jo metabolitų pusinį eliminacijos laiką) vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Pitolizantas gali susilpninti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl, jei pacientė vartoja hormoninius kontraceptikus, turi būti taikomas kitas veiksmingas kontracepcijos metodas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Vaistinių preparatų sąveika

Reikia vengti vartoti pitolizanto ir CYP3A4 substratų, kuriems būdingos siauros terapinio poveikio ribos, derinio (žr. 4.5 skyrių).

Piktnaudžiavimas vaistiniu preparatu, simptomų atsinaujinimas

Atlikus specifinį tyrimą, vartojant dabartinę 36 mg terapinę dozę ir iki 216 mg dozę, nenustatyta jokio signalo, kad pitolizantu būtų piktnaudžiaujama, arba tokie požymiai buvo labai silpni, todėl piktnaudžiavimo vaistiniu preparatu ar jo vartojimo rekreaciniais tikslais tikimybė yra labai maža.

Atlikus klinikinius tyrimus apie simptomų atsinaujinimo reakciją nepranešta. Tačiau nutraukus gydymą pacientą būtina stebėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Antidepresantai

Tricikliai arba tetracikliai antidepresantai, pasižymintys poveikio antihistamininiams H1 receptoriams savybėmis (pvz., imipraminas, klomipraminas, mirtazapinas), gali sutrikdyti pitolizanto veiksmingumą, nes gali sumažinti endogeninio histamino, gydymo metu išsiskiriančio galvos smegenyse, poveikį, todėl reikia naudoti alternatyvų gydymą.

Antihistamininiai vaistiniai preparatai

Antihistamininiai vaistiniai preparatai (H1 receptorių blokatoriai), prasiskverbiantys pro hematoencefalinį barjerą (pvz., feniramino maleatas, chlorfeniraminas, difenhidraminas, prometazinas, mepiraminas, doksilaminas), gali silpninti pitolizanto veiksmingumą, todėl reikia naudoti alternatyvų gydymą.

QT intervalą ilginančios medžiagos arba medžiagos, padidinančios repoliarizacijos sutrikimų riziką (pvz., haloperidolis, risperidonas, eritromicinas, klaritromicinas, roksitromicinas, loratadinas, sildenafilis)

Vaistinių preparatų derinių su pitolizantu vartojimas turi būti atidžiai stebimas (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Tiriamiesiems, kurių organizme CYP2D6 metabolizuoja vidutiniškai, gerai (normaliai) arba itin greitai, CYP2D6 yra pagrindinis fermentas, kuris reikšmingai dalyvauja pitolizanto biotransformacijoje, o CYP3A – dalyvauja mažiau. Tiriamiesiems, kurių organizme CYP2D6 metabolizuoja prastai, arba kurių organizme CYP2D6 metabolizuoja vidutiniškai, gerai arba itin greitai, bet kurie kartu vartoja CYP3A induktorius, CYP3A reikšmingai dalyvauja pitolizanto biotransformacijoje, o CYP2D6 – dalyvauja mažiau.

Vaistiniai preparatai, turintys įtakos pitolizanto metabolizmui

- CYP2D6 inhibitoriai

CYP2D6 inhibitoriai greičiausiai turės įtakos pitolizanto farmakokinetikai pacientams, kurių organizme CYP2D6 metabolizuoja vidutiniškai, gerai arba itin greitai, bet kurie nevartoja CYP3A induktorių, tačiau neturės įtakos pacientams, kurių organizme CYP2D6 metabolizuoja prastai, arba kurių organizme CYP2D6 metabolizuoja vidutiniškai, gerai arba itin greitai, bet kurie kartu vartoja CYP3A induktorius. Ilgainiui vartojant derinį gali reikėti koreguoti dozę, atsižvelgiant į paciento atsaką ir vaistinio preparato toleravimą.
Pitolizantą vartojant tik su paroksetinu arba kartu su CYP3A4 inhibitoriais, pitolizanto vidutinis C_{max} ir $AUC_{0\text{-}72h}$ reikšmingai padidėja tiek pat, atitinkamai maždaug 1,5 ir 2 kartus. Pitolizantą reikia

vartoti atsargiai kartu vien tik su CYP2D6 inhibitoriais (pvz., paroksetinu, fluoksetinu, venlafaksinu, duloksetinu, bupropionu, chinidinu, terbinafinu, cinakalcetu) arba kartu su CYP3A4 inhibitoriais (itrakonazolu, ketokonazalu), kadangi pitolizanto ekspozicija padidėja 2 kartus.

- Fermentų induktoriai

CYP3A induktoriai greičiausiai turės įtakos pitolizanto farmakokinetikai prastai ir itin greitai CYP2D6 metabolizuojančių pacientų organizmuose, o jų poveikis šioms populiacijoms šiuo metu nežinomas. Kai vartojamos abi veikliosios medžiagos kartu, būtinas klinikinis stebėjimas ir ilgainiui dozės koregavimas vartojant derinį ir dar vieną savaitę po gydymo induktoriumi.
Kartu vartojant pitolizantą su kartotinėmis rifampicino dozėmis reikšmingai sumažėja pitolizanto vidutinio C_{max} ir AUC santykis (atitinkamai apie 0,6 ir 0,5 karto). Todėl reikia atsargiai vartoti pitolizantą kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu). Pitolizantą reikia atsargiai vartoti kartu su jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais dėl jos stipraus CYP3A4 indukuojančio poveikio.

- CYP3A4 inhibitoriai

Įvertinus *in vitro* biotransformacijos kelią, CYP3A4 inhibitoriai gali turėti įtakos pitolizanto farmakokinetikai, ypač asmenims, kuriems būdingas silpnas CYP2D6 metabolizmas.
Dalyvaujant sveikiems savanoriams, buvo įvertintas pitolizanto derinimas su greipfrutų sultimis ir itrakonazolu. Nė vienu iš šių derinių atveju nebuvo įrodyta kliniškai reikšminga farmakokinetinė vaistinių preparatų sąveika. Silpnai CYP2D6 metabolizuojantiems pacientams pitolizanto vartojimas kartu su paroksetinu (stipriu CYP2D6 inhibitoriumi) ir CYP3A4 inhibitoriumi gali nežymiai padidinti poveikį, palyginti vartojant tik su paroksetinu, o tai patvirtina, kad CYP3A4 inhibitoriaus klinikinis poveikis yra nedidelis.
Tačiau, atsižvelgiant į biotransformacijos kelią, reikia būti atsargiems, kai pitolizantas vartojamas kartu su CYP2D6 ir CYP3A4 inhibitoriais, neatsižvelgiant į pacientų CYP2D6 fenotipą, nes gerokai sumažėja pitolizanto šalinimas ir padidėja ekspozicija..

- Kita sąveika

Klinikinio daugkartinių dozių tyrimo metu pitolizanto ir probenecido derinys sumažino pitolizanto AUC maždaug 0,7 karto. Pagrindinis mechanizmas nežinomas. Ilgainiui vartojant derinį gali reikėti koreguoti dozę, atsižvelgiant į paciento atsaką ir vaistinio preparato toleravimą.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą pitolizantas gali paveikti

- CYP3A4 ir CYP2B6 substratai

Klinikinis indukcinio poveikio tyrimas parodė, kad pitolizantas yra silpnas CYP3A induktorius (0,2 karto sumažina midazolamo ekspoziciją). Todėl reikia vengti vartoti pitolizanto ir CYP3A4 substratų, kuriems būdingos siauros terapinio poveikio ribos (pvz., imunosupresantų, docetakselio, kinazės inhibitorių, cisaprido, pimozido, halofantrino), derinių (žr. 4.4 skyrių). Vartojant su kitais CYP3A4, CYP2C (pvz., repaglinidu, fenitoinu, varfarinu), P-gp (pvz., dabigatranu, digoksinu) ir UGT (pvz., morfinu, paracetamoliu, irinotekanu) substratais, reikia imtis atsargumo priemonių, t. y. vykdyti klinikinę jų veiksmingumo stebėseną.
Pitolizantas gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų ekspoziciją, todėl reikia vartoti papildomą patikimą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

- OCT1 substratai

Remiantis *in vitro* duomenimis, pitolizantas gali būti kliniškai reikšmingas OCT1 inhibitorius, o su OCT1 substratais (pvz., metforminu) gali pasireikšti kliniškai reikšminga sąveika.

Net jeigu klinikinė šio poveikio svarba nėra nustatyta, rekomenduojama pitolizantą vartoti atsargiai kartu su OCT1 substratu (pvz., metforminu (biguanidu)) (žr. 5.2 skyrių).

- Kita sąveika

Dalyvaujant sveikiems savanoriams, tyrimo metu įvertintas pitolizanto derinimas su modafiniliu ar natrio oksibatu terapinėmis dozėmis. Jokia kliniškai reikšminga farmakokinetinė vaistinio preparato sąveika nebuvo įrodyta nei su modafiniliu, nei su natrio oksibatu, todėl dozės koreguoti nereikia, kai pitolizantas skiriamas kartu su šiuo metu taikomais OMA simptomų gydymo būdais.

Pitolizantas sumažina olanzapino ekspoziciją 0,3 karto.

Vaikų populiacija
Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Gydymo laikotarpiu ir bent 21 dieną po jo nutraukimo (atsižvelgiant į pitolizanto ir (arba) jo metabolitų pusinį eliminacijos laiką) vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Pitolizantas ir (arba) jo metabolitai gali susilpninti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą. Todėl, jei pacientė vartoja hormoninius kontraceptikus, turi būti taikomas kitas veiksmingas kontracepcijos metodas (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie pitolizanto vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant teratogeninį poveikį. Atliekant tyrimus su žiurkėmis nustatyta, kad pitolizanto ir (arba) jo metabolitų prasiskverbė per placentą (žr. 5.3 skyrių).

Pitolizanto negalima vartoti nėštumo metu, nebent gydymo nauda yra didesnė už galimą žalą vaisiui.

Žindymas

Tyrimas su gyvūnais parodė, kad pitolizanto ir (arba) jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Todėl gydantis pitolizantu žindyti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Atlikus tyrimą su gyvūnais, nustatytas poveikis spermos rodmenims. Žymaus poveikio patinų reprodukcijai nenustatyta, tačiau nustatyta, kad sumažėjo gyvų vaisių, kuriuos nešiojo vaistinio preparato vartojusios patelės, procentinė dalis (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pitolizantas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Pitolizantą vartojančius pacientus, kurių mieguistumo lygis yra neįprastas, reikia įspėti, kad jų budrumo lygis gali nebebūti įprastas. Pacientų, kurie skundžiasi pernelyg dideliu mieguistumu dieną, įskaitant tų, kurie vartoja pitolizantą, mieguistumo lygis turi būti vertinamas dažnai ir, jeigu reikia, jiems turi būti rekomenduojama vengti vairuoti arba vykdyti kitą galimai pavojingą veiklą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių apibendrinimas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas (9,5 %), nemiga (visų rūšių) (8,0 %), nerimas (2,7 %), pykinimas (2,3 %), pilvo skausmas (1,9 %) ir galvos svaigimas (1,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Atlikus klinikinius tyrimus, pastebėtos toliau išvardytos pitolizanto vartojimo sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Jos išvardytos „MedDRA“ klasifikacijos pageidaujamais terminais pagal organų sistemų klasę ir pasireiškimo dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥1/10), dažnas

(nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), labai retas (<1/10 000); kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančia sunkumo tvarka.

	Dažnas	**Nedažnas**
Infekcijos ir infestacijos		Juostinė pūslelinė Virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje Padidėjęs kraujospūdis Padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas Padidėjęs transaminazių aktyvumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Alkoholio netoleravimas Padidėjęs apetitas Hipoglikemija Svorio sumažėjimas Svorio padidėjimas
Psichikos sutrikimai	Nemiga (visų rūšių) Nerimo sutrikimai Miego sutrikimai	Sumišimas pabudus Depresiniai nuotaikos sutrikimai Baimė Dirglumas Nervingumas Libido sutrikimai Panikos reakcija Nutraukimo sindromas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Paros ritmo miego sutrikimas Galvos svaigimas Disgeuzija Psichomotorinis hiperaktyvumas Migrena Miego paralyžius Hipotonija
Akių sutrikimai		Akių vokų patinimas Sausos akys Fotopsija
Ausų ir labirintų sutrikimai	Galvos sukimasis	Ūžesys
Širdies sutrikimai		Pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada Palpitacija Tachikardija Skilvelių ekstrasistolės Pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas Padažnėjęs širdies ritmas
Kraujagyslių sutrikimai		Karščio pylimas Hipertenzija Hipertenzinė krizė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Žiovulys Kosulys Naktinis dusulys

Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas ar vėmimas Pilvo skausmas ir diskomfortas	Viduriavimas Vidurių užkietėjimas Burnos džiūvimas Enterokolitas Pasikeitusi išmatų spalva Virškinimo trakto sutrikimai Nemalonus burnos kvapas Dujų kaupimasis žarnyne Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Seilių hipersekrecija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas Hiperhidrozė Niežulys Eritema Šaltas prakaitas Naktinis prakaitavimas Saulės sukeltas dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Galūnių diskomfortas Raumenų spazmai Mialgija Artralgija Tendinitas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Dažnas šlapinimasis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Skausmas ir diskomfortas Astenija Karščiavimas Troškulys Periferinė edema

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Galvos skausmas ir nemiga
Atlikus klinikinius obstrukcinės miego apnėjos indikacijų tyrimus, nustatyti dažnesni galvos skausmo ir nemigos epizodai (9,5 % ir 8,0 %) moterims (galvos skausmas ir nemiga) ir senyviems pacientams (nemiga). Dauguma šių nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo (žr. 4.2 skyrių). Dozavimas turi būti atitinkamai koreguojamas.

Skrandžio sutrikimai
Atliekant klinikinius tyrimus 3,5 % pitolizantą vartojusių pacientų pasireiškė galimai padidėjusio rūgštingumo sukeltų skrandžio sutrikimų. Nustatytas dažnesnis pykinimas moterims. Šis poveikis dažniausiai yra nestiprus arba vidutinio stiprumo. Jei poveikis neišnyksta, galima pradėti korekcinį gydymą protonų siurblio inhibitoriumi.

Pacientai, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra sumažėjęs ar normalus (< 25)
Gauta daugiau pranešimų apie pasireiškusius galvos skausmą, nemigą, pykinimą ir nerimą pacientams, kurių KMI yra sumažėjęs ar normalus. Dozavimas turi būti atitinkamai koreguojamas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Pitolizanto perdozavimo simptomai gali būti galvos skausmas, nemiga, dirglumas, pykinimas ir pilvo skausmas.

Gydymas

Perdozavus rekomenduojama pacientą hospitalizuoti ir stebėti jo gyvybines funkcijas. Tiksliai nustatyto priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – N07XX11.

Veikimo mechanizmas

Pitolizantas yra geriamasis histamino H3 receptorių blokatorius / inversinis agonistas, kuris blokuodamas histamino autoreceptorius padidina galvos smegenų histaminerginių neuronų, pagrindinės sujaudinimo sistemos, aktyviai veikiančios visas galvos smegenis, aktyvumą. Pitolizantas taip pat moduliuoja įvairias neurotransmiterių sistemas, didindamas acetilcholino, noradrenalino ir dopamino išsiskyrimą galvos smegenyse.

Klinikinis veiksmingumas

Pitolizanto veiksmingumas gydant pernelyg didelį mieguistumą dieną pacientams, sergantiems obstrukcine miego apnėja (OMA), buvo tiriamas dviejų pagrindinių klinikinių tyrimų metu: HAROSA I ir HAROSA II.

HAROSA I tyrė pitolizanto veiksmingumą ir saugumą gydant pernelyg didelį mieguistumą dieną pacientams, sergantiems obstrukcinės miego apnėjos sindromu ir gydomiems nuolatiniu teigiamu kvėpavimo takų slėgiu (angl. *Continuous Positive Airway Pressure, CPAP*), tačiau vis tiek besiskundžiantiems pernelyg dideliu mieguistumu dieną. Tai buvo perspektyvusis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas pitolizanto ir placebo palyginimo, 12 savaičių trukmės dvigubai koduoto laikotarpio tyrimas. Išanalizuoti 244 pacientai (183 jų skirtas pitolizantas, 61 – placebas), tarp jų 83 % buvo vyrų, vidutiniškai 53 metų, 12 % vyresnių nei 65 metų. Pacientams buvo pasireiškęs pernelyg didelis mieguistumas dieną (Epworth mieguistumo skalės (angl. *Epworth Sleepiness Scale, ESS*) rezultatas buvo didesnis arba lygus 12 balų), jiems buvo skirtas mažiausiai 3 mėnesių trukmės nCPAP gydymas, tačiau jie vis tiek skundėsi pernelyg dideliu mieguistumu dieną, nepaisant pastangų išgydyti taikant nCPAP.

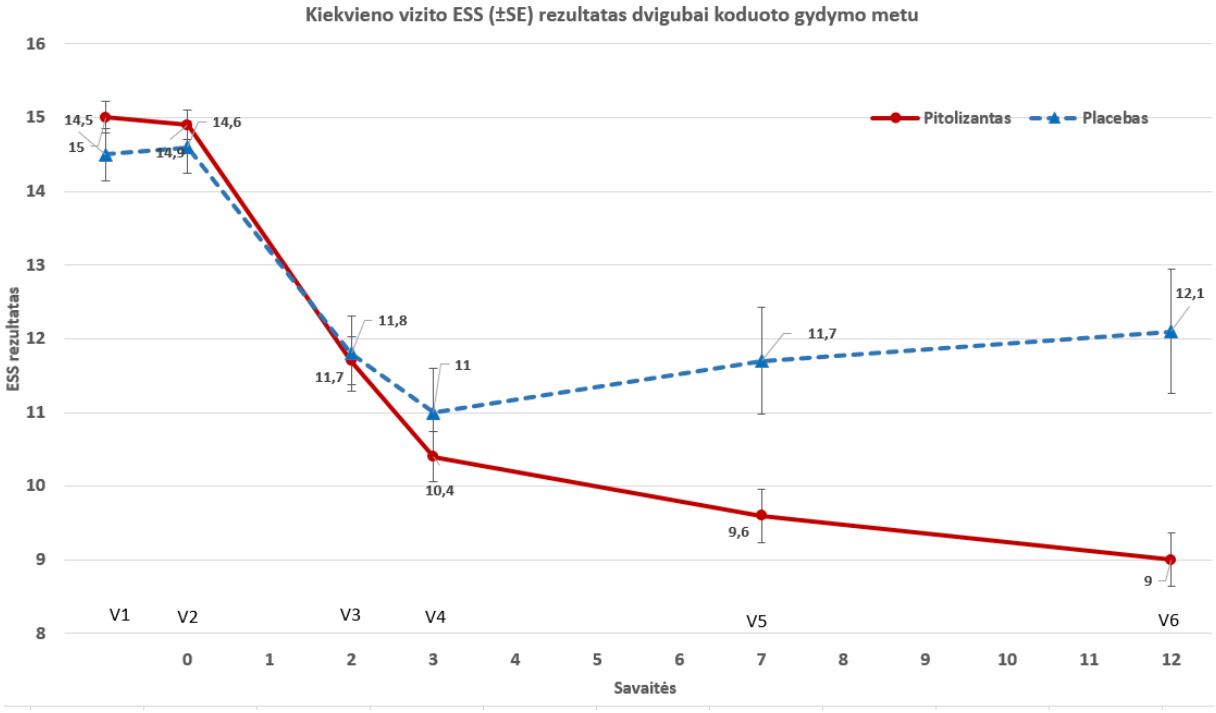
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo Epworth mieguistumo skalės (ESS) rezultato pokytis tarp rodiklių prieš gydymą ir po jo. Dvigubai koduotos fazės metu didžiausia nustatyta dozė buvo 18 mg, skirta 79,8 % pacientų, priklausančių aktyvaus gydymo grupei, ir 88,5 % pacientų, vartojusių placebą. Didžiausia dozė pasiekiama po trijų savaičių titravimo, pradedant nuo 4,5 mg.

Po 12 savaičių trukmės dvigubai koduoto gydymo buvo pastebėtas reikšmingas ESS vertinimo pagerėjimas vartojant pitolizanto, palyginti su placebu (1 lentelė).

1 lentelė. Veiksmingumo rezultatų apžvalga po 12 savaičių HAROSA I tyrimo metu

Parametrai	Gydymo grupė (n)	Pradinis rezultatas (V2)	Galutinis rezultatas (V6)	Pokytis	Skirtumas lyginant su placebu 95 % PI	P reikšmė
ESS (SN)	Placebas (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	-2,6 [-3,9; -1,4]	P < 0,001
	Pitolizantas (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

1 paveikslėlis Epworth mieguistumo skalės (ESS) rezultato pokyčiai P09-08 tyrime Dvigubai koduotas etapas – ITT populiacija (N = 244)



HAROSA II tyrė pitolizanto veiksmingumą ir saugumą gydant pernelyg didelį mieguistumą dieną pacientams, sergantiems obstrukcinės miego apnėjos sindromu, atsisakiusiems gydymo nuolatiniu teigiamu kvėpavimo takų slėgiu (CPAP). Tai buvo perspektyvusis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas pitolizanto ir placebo palyginimo tyrimas, kurį sudarė 12 savaičių trukmės dvigubai koduotas etapas, po kurio sekė 40 savaičių trukmės atviroji pratęsimo fazė. Išanalizuoti 268 pacientai (201 jų skirtas pitolizantas, 67 – placebas), tarp jų 75 % buvo vyrų, vidutiniškai 52 metų, 12 % vyresnių nei 65 metų. Pacientų Epworth mieguistumo skalės (ESS) rezultatas buvo didesnis arba lygus 12 balų, jie atsisakė nCPAP gydymo ir vis tiek skundėsi pernelyg dideliu mieguistumu dieną.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo Epworth mieguistumo skalės (ESS) rezultato pokytis tarp rodiklių prieš gydymą ir po jo. Dvigubai koduotos fazės metu didžiausia nustatyta dozė buvo 18 mg, skirta 82,5 % pacientų, priklausančių aktyvaus gydymo grupei, ir 86,6 % pacientų, vartojusių placebą.

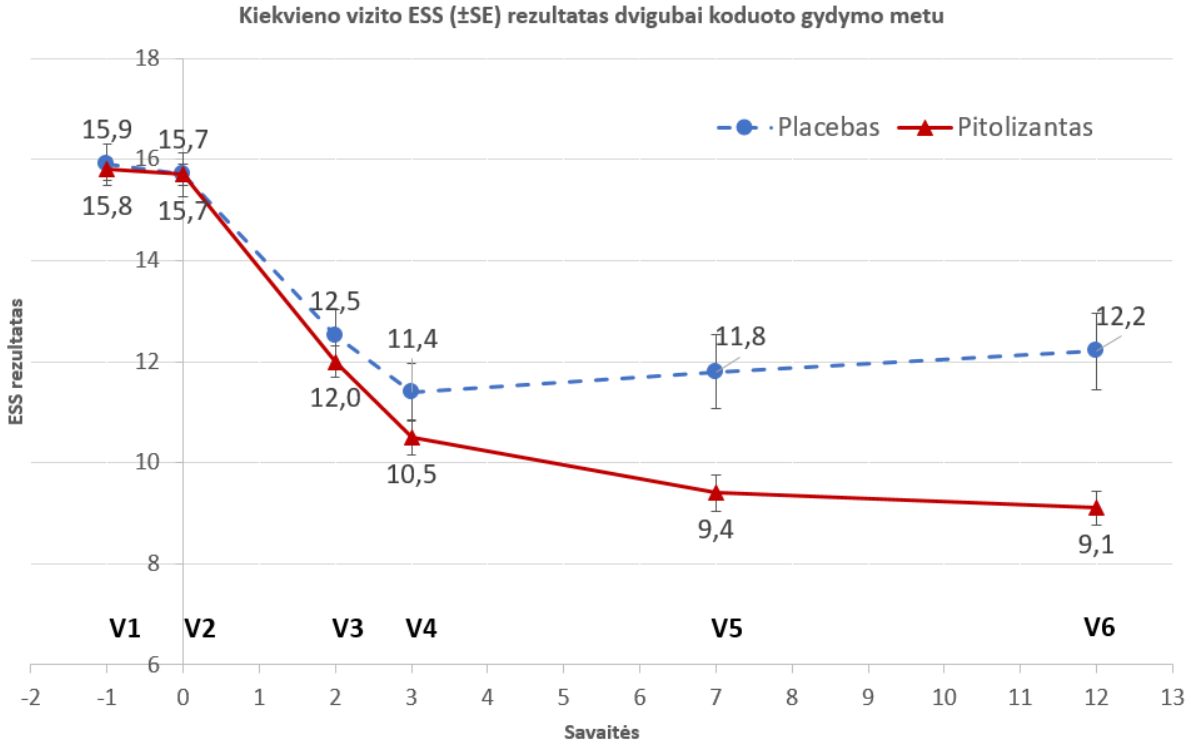
Po 12 savaičių trukmės dvigubai koduoto gydymo buvo pastebėtas reikšmingas ESS vertinimo pagerėjimas vartojant pitolizanto, palyginti su placebu (ANCOVA modelis, koreguotas pagal ESS ir KMI V2 vizito metu, ir tyrimo centrą, kaip atsitiktinį poveikį) (2 lentelė).

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatų apžvalga po 12 savaičių HAROSA II tyrimo metu

Parametrai	Gydymo grupė (n)	Pradinis rezultatas (V2)	Galutinis rezultatas (V6)	Pokytis	Skirtumas lyginant su placebu 95 % PI	P reikšmė
ESS (SN)	Placebas (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0; -1,5]	P < 0,001

	Pitolizantas (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

2 paveikslėlis Epworth mieguistumo skalės (ESS) rezultato pokyčiai P09-09 tyrime Dvigubai koduotas etapas – ITT populiacija (N = 268)



Išplėstinės analizės metu abu HAROSA tyrimai buvo lyginami ir jų duomenys apibendrinti. Nustatytas reikšmingas būklės pagerėjimas pagal pagrindinius parametrus (ESS, OSleR testą, Pichot nuovargio skalę ir Bendrąjį klinikinį įspūdį [angl. *Clinical Global Impression, CGI*]) vartojant pitolizanto, lyginant su placebo poveikiu.

3 lentelė. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai apibendrintoje HAROSA I ir HAROSA II duomenų analizėje

	Vidurkis	95 % PI	p reikšmė
„OSleR“ testas (1)	1,18	1,02; 1,35	P = 0,022
Pichot nuovargio skalė (2)	-1,27	-2,30; -0,23	P = 0,017
CGI (3)	-0,63	-0,84; -0,47	P < 0,001

1) pitolizanto ir placebo santykio vidurkis
2) gydymo poveikis
3) pitolizanto ir placebo skirtumas

Atvirojo laikotarpio duomenys

Pacientai, kurie dalyvavo dvigubai koduotuose 12 savaičių trukmės HAROSA I ir HAROSA II tyrimuose, galėjo dalyvauti 40 savaičių atviroje tyrimų fazėje. Pagrindinis atviros fazės tikslas buvo nustatyti ilgalaikį pitolizanto dozės iki 18 mg per parą saugumą ir veiksmingumą. Koduotųjų, placebu kontroliuojamų tyrimų metu pitolizanto poveikio palaikymas pernelyg dideliu mieguistumu dieną ir obstrukcine miego apnėja sergantiems pacientams nenustatytas. HAROSA I tyrime 1,5 % pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime atviros fazės metu dėl nepakankamo veiksmingumo ir 4,0 % – dėl nepageidaujamų reiškinių. HAROSA II tyrime 1,3 % pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime atviros fazės metu dėl nepakankamo veiksmingumo ir 2,5 % – dėl nepageidaujamų reiškinių.

HAROSA III buvo prospektyvinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas (12 savaičių trukmės), placebu kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 361 pacientas, sirgęs obstrukcinės miego apnėjos

(OMA) sindromu. Pacientai skundėsi pernelyg dideliu mieguistumu dienos metu, nepaisant taikyto nCPAP gydymo, arba jie nurodė pernelyg didelį mieguistuma dienos metu ir buvo atsisakę nCPAP gydymo. Tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į pitolizanto (n = 242) arba placebo (n = 119) vartojusiųjų grupes. Pitolizanto grupėje esantiems tiriamiesiems vaistinio preparato dozė buvo didinama nuo 9 mg iki 18 mg ir tuomet, priklausomai nuo paciento atsako į jį, dozė nekeista arba buvo toliau didinama iki 36 mg, arba buvo mažinama iki 9 mg. Tiriamieji pastovią dozę gavo 9 savaites. Pirminė veiksmingumo tiriamoji baigtis buvo Epworth mieguistumo skalės (angl. *ESS*) įvertinimo balo pokytis nuo pradinio vertinimo iki gydymo pabaigoje nustatytos reikšmės. Vartojant pitolizanto (36 mg kartą per parą) ESS įvertinimas pagerėjo nuo 14,5 balo iki 9,3 balo, o placebo grupėje – nuo 14,0 balo iki 11,8 balo. Skirtumas – 2,6 balo ($p < 0,001$). Pernelyg didelio mieguistumo dienos metu pagerėjimas, vertinamas pagal ESS balą, yra tokio pat masto, kaip ir pastebėtas kitų tyrimų, atliktų OMA sergantiems pacientams, metu. Nepastebėtas atsako skirtumas tarp tiriamųjų, gydytų nCPAP, ir tiriamųjų, kurie atsisakė nCPAP.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Ozawade tyrimų su visais vaikų, sergančių obstrukcine miego apnėja, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pitolizanto poveikis sveikiems savanoriams buvo įvertintas atlikus tyrimus, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 200 tiriamųjų, kuriems buvo skirta vienkartinė iki 216 mg pitolizanto dozė ne ilgesnį kaip 28 dienų laikotarpį.

Absorbcija
Pitolizantas yra lengvai ir greitai absorbuojamas, o didžiausia koncentracija plazmoje pasiekiama praėjus maždaug 3 valandoms po vartojimo. Vartojant terapinę dozę (18 mg) pusiausvyrinės būsenos (geometrinis vidurkis, CV%) C_{max} ir AUC rodmenys yra atitinkamai 35,5 ng/ml (59,2 %) ir 378 ng x h/ml (86,3 %).
Vartojant kartotines dozes pusiausvyrinė koncentracija pasiekiama praėjus 5–6 dienoms po vartojimo, o koncentracija kraujo serume padidėja maždaug 2 kartus. Atskirų tiriamųjų rodikliai buvo gana skirtingi (Geom CV% 59,2 ir 86,3 atitinkamai C_{max} ir AUC_{0-24h}), kai kurių savanorių rodikliai buvo išskirtinai aukšti (be toleravimo sutrikimų).
Kartu vartojamas maistas neturi įtakos pitolizanto farmakokinetikai.

Pasiskirstymas
Pitolizantui būdingas didelis prisijungimo prie serumo baltymų rodmuo (91,4–95,2 %) ir beveik vienodas pasiskirstymas tarp raudonųjų kraujo ląstelių ir plazmos.
Pitolizantas plačiai pasiskirsto organizme, jo tariamasis pasiskirstymo tūris yra 5–10 l/kg.

Biotransformacija
Pitolizanto metabolizmas žmonių organizme yra gerai ištirtas ir tai yra pagrindinis šalinimo būdas. Pagrindiniai nekonjuguoti metabolitai yra suskaidytos pitolizanto formos, iš kurių gaunami neaktyvūs pagrindiniai karboksirūgšties metabolitai, įskaitant tris pagrindinius ir penkis nepagrindinius keliose padėtyse hidroksilintus / N-oksido junginius, kurių randama šlapime ir serume. Derinant *in vitro* nustatytą fermentų indėlį su pagrindinių metabolitų ekspozicija, nustatyta masės pusiausvyros tyrime, apskaičiuotas bendras CYP fermentų indėlis metabolizuojant pitolizantą, t. y. 60 % CYP2D6 ir ~30 % CYP3A4 / 3A5, kai fenotipas yra gerai metabolizuojančių CYP2D6. Buvo aptikti keli konjuguoti metabolitai, iš kurių pagrindiniai (neaktyvūs) buvo du pitolizanto karboksilo rūgšties metabolito glicino konjugatai ir monohidroksi nesočiojo pitolizanto ketono metabolito gliukuronidas.

Slopinimas / indukcija
Kepenų mikrosomose pitolizantas ir jo pagrindiniai metabolitai reikšmingai neslopina citochromų CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 arba CYP3A4 ir uridino difosfato gliukuronoziltransferazės izoformų UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 bei UGT2B7 aktyvumo,

kai koncentracija neviršija 13,3 µM. Ši koncentracija yra smarkiai didesnė negu koncentracija, susidaranti vaistinį preparatą skiriant gydomosiomis dozėmis. Pitolizantas yra vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorius (IC_{50} = 2,6 µM).
In vitro tyrimų duomenimis, pitolizantas ir jo pagrindiniai metabolitai gali indukuoti CYP3A4 ir CYP2B6 esant terapinėms koncentracijoms, o ekstrapoliuojant duomenis – ir CYP2C, UGTs bei P-gp. Buvo atliktas klinikinis tyrimas, siekiant įvertinti pitolizanto poveikį CYP3A4 ir CYP2B6, naudojant midazolamą ir bupropioną kaip atitinkamai CYP3A4 ir CYP2B6 modelio substratą. Pitolizantas neveikia bupropiono farmakokinetikos ir todėl nėra CYP2B6 ar CYP1A2 induktorius, todėl jį reikia laikyti ribiniu / silpnu induktoriumi, kai jo koncentracija yra kliniškai svarbi.
In vitro tyrimais nustatyta, kad pitolizantas nėra nei žmogaus P-glikoproteino ar krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) substratas, nei jų inhibitorius. Pitolizantas nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas. Pitolizantas nėra reikšmingas OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 arba MATE2K inhibitorius esant tirtai koncentracijai. Pitolizantas slopina OCT1 (organinių katijonų nešiklius 1) daugiau nei 50 % esant 1,33 µM, o pitolizanto ekstrapoliuotas IC_{50} yra 0,795 µM (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija
Pitolizanto pusinės eliminacijos iš plazmos periodas yra 10–12 valandų. Eliminacija daugiausiai vyksta su šlapimu (pašalinama maždaug 90 %), kai šalinami farmakologiškai neaktyvūs-nekonjuguoti ir su glicinu bei gliukuronidu konjuguoti metabolitai. Nedidelė dalis (2,3 %) buvo aptinkama išmatose.

Tiesinis / netiesinis pobūdis
Kryžminis vienos dozės duomenų vertinimas rodo, kad pitolizanto ekspozicija proporcingai didėja, kai dozė yra nuo 18 mg iki 216 mg, tačiau didėja šiek tiek daugiau nei proporcingai dozei, kai klinikinė dozė yra nuo 4,5 mg iki 18 mg.

Specialios populiacijos
Mažai tikėtina, kad yra kokių nors kliniškai reikšmingų pitolizanto FK skirtumų dėl lyties. Pitolizantas netirtas nutukusių žmonių, kurių KMI >40 kg/m^2, populiacijoje.

Senyvo amžiaus pacientai
Senyvo amžiaus sveikų savanorių, kurių amžius nuo 68 iki 80 metų, organizme pitolizanto farmakokinetika nesiskyrė, palyginti su jaunesnių pacientų, kurių amžius nuo 18 iki 45 metų, duomenimis. Vertinant vyresnių nei 80 metų pacientų kinetiką nustatyta nežymių kliniškai nereikšmingų pokyčių. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą senyvo amžiaus pacientų populiacijoje yra mažai. Todėl dozę būtina koreguoti atsižvelgiant į jų kepenų būklę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (nustatyta 2–4 stadija pagal tarptautinę lėtinių inkstų ligų klasifikaciją, t. y. kreatinino klirensas yra nuo 15 iki 89 ml/min.), C_{max} ir AUC rodikliai paprastai yra padidėję 2,5 karto (žr. 4.2 skyrių). Tokių pokyčių mechanizmas nežinomas.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientų, kuriems kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas (*Child-Pugh* A klasės), AUC, palyginti su sveikų savanorių, padidėjo 1,4 karto, o C_{max} nepakito.
Ištyrus pacientus, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasės), nustatyta, kad AUC rodiklis padidėjo 2,4 karto, o C_{max} liko nepakitęs (žr. 4.2 skyrių). Pitolizanto farmakokinetika, kai skiriamos kartotinės vaistinio preparato dozės pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dar neištirta.

Rasė
Visi tyrimai atlikti daugiausia su baltaodžiais pacientais (baltaodžių – 270; juodaodžių – 38; azijiečių – 20; kitų rasių – 3). Remiantis pareiškėjo pateiktais duomenimis, ekspozicija skirtingoms rasėms yra panaši.

CYP2D6 fenotipai ir CYP3A polimorfizmas

Po vienos dozės vartojimo ir nusistovėjus pusiausvyrinei epykaitai pitolizanto ekspozicija buvo didesnė prastai CYP2D6 metabolizuojantiems pacientams; C_{max} ir $AUC_{(0\text{-}tau)}$ rodmenys buvo apie 2,7 ir 3,2 karto didesni 1-ąją dieną ir 2,1 bei 2,4 karto didesni 7-ąją dieną. Pacientų, prastai CYP2D6 metabolizuojančių, organizme pitolizanto pusinės eliminacijos laikas serume buvo ilgesnis nei gerai CYP2D6 metabolizuojančių pacientų.

Tiriamiesiems, kurie CYP2D6 metabolizuoja vidutiniškai, gerai (normaliai) arba itin greitai, CYP2D6 yra pagrindinis fermentas, kuris reikšmingai dalyvauja pitolizanto biotransformacijoje, o CYP3A – dalyvauja mažiau. Mažai tikėtina, kad CYP3A4 ir CYP3A5 genetiniai polimorfizmai gali turėti reikšmingą poveikį pitolizanto farmakokinetikai.
Šiems tiriamiesiems CYP2D6 inhibitoriai (o ne CYP3A inhibitoriai) paveiks pitolizanto farmakokinetiką. Tiriamiesiems, kuriems CYP2D6 metabolizuoja itin greitai, CYP3A induktoriai gali sukelti dar greitesnį pitolizanto pašalinimą ir mažesnę ekspoziciją, palyginti su kitais pogrupiais. Dėl to ekspozicija gali būti mažesnė nei terapinis poveikis.

Tiriamiesiems, kuriems CYP2D6 metabolizuoja prastai, arba kuriems CYP2D6 metabolizuoja vidutiniškai, gerai arba itin greitai, bet kurie kartu vartoja CYP3A induktorius, CYP3A reikšmingai dalyvauja pitolizanto biotransformacijoje, o CYP2D6 – dalyvauja mažiau. Tik esant šioms sąlygoms, genetiniai CYP3A4 ir 3A5 polimorfizmai gali turėti reikšmingą poveikį pitolizanto farmakokinetikai. Tiriamiesiems, kuriems CYP2D6 metabolizuoja prastai, CYP3A inhibitoriai ir induktoriai turės poveikį pitolizanto farmakokinetikai, tuo tarpu CYP2D6 inhibitoriai farmakokinetiką įtakos žymiai mažiau. Tiriamiesiems, kuriems CYP2D6 metabolizuoja vidutiniškai, gerai ar labai greitai, bet kurie kartu vartoja CYP3A induktorių, CYP3A inhibitorius sumažins CYP3A indėlį į bendrą metabolizmą. Tačiau ekspozicija greičiausiai bus panaši į tiriamųjų, kurie nevartoja CYP3A induktoriaus. Taigi, šiame pogrupyje CYP3A slopinimas vargu ar turės įtakos pitolizanto farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Žiurkėms pasireiškė trumpų išnykstančių traukulių priepuolių per didžiausios koncentracijos susidarymo laikotarpį (T_{max}), ir tai galėjo įvykti dėl metabolitų gausos šių gyvūnų organizmuose, o žmogaus organizme jų nėra daug. Tiriant beždžiones, kai buvo vartojamos didžiausios dozės, buvo nustatyta trumpalaikių su poveikiu CNS susijusių klinikinių požymių, įskaitant emezę, tremorą ir traukulius. Histopatologinių pokyčių vartojant didžiausias dozes šiek tiek aptikta kai kuriuose žiurkių organuose (kepenyse, dvylikapirštėje žarnoje, užkrūčio liaukoje, antinkstyje ir plaučiuose).

Šunims pitolizantas blokavo hERG kanalus, kai IC_{50} viršijo terapines koncentracijas ir lėmė nedidelį QTc intervalo pailgėjimą.

Atliekant ikiklinikinius tyrimus, buvo atlikti priklausomybės nuo vaistinio preparato ir polinkio piktnaudžiauti vaistiniu preparatu tyrimai su pelėmis, žiurkėmis ir beždžionėmis. Tačiau jokių galutinių toleravimo, priklausomybės ir savarankiško vaistinio preparato vartojimo tyrimų išvadų pateikti negalima.

Pitolizantas nebuvo nei genotoksiškas, nei kancerogeniškas.

Vaikingoms patelėms toksiškos dozės lėmė teratogeninį pitolizanto poveikį (žiurkių ir triušių teratogeninio saugumo ribos yra atitinkamai 7,3 ir 2,6). Skyrus dideles pitolizanto dozes, žiurkių patinams atsirado spermos morfologinių pokyčių ir sumažėjo spermatozoidų judrumas, tačiau reikšmingo poveikio vaisingumo indeksams nenustatyta, o žiurkių patelėms sumažėjo gyvų embrionų procentinė dalis ir padaugėjo persileidimų po implantacijos (saugumo riba yra 2,3) atvejų. Dėl to postnatalinis jauniklių vystymasis buvo lėtesnis (saugumo riba yra 2,3).

Pastebėta, kad pitolizantas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia per gyvūnų placentos barjerą ir išsiskiria į patelių pieną.

<u>Toksiškumo tyrimai su jaunikliais</u>

Atlikus žiurkių jauniklių toksiškumo tyrimus nustatyta, kad didelėmis dozėmis skiriamas pitolizantas sukėlė nuo dozės priklausiusius žūtį ir traukulių priepuolius, kurie gali būti susiję su metabolitų gausa žiurkių, bet ne žmonių organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
A tipo krospovidonas (E1202)
Talkas (E553b)
Magnio stearatas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350 (E1521)
Talkas (E553b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su atidarymo kontrole, vaikų sunkiai atidaromu polipropileno atsukamuoju dangteliu ir sausikliu (silikageliu).

Ozawade 4,5 mg
Tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 buteliukas su 30 arba 90 tablečių.

Ozawade 18 mg
Tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 buteliukas su 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bioprojet Pharma

9, rue Rameau
75002 Paris
Prancūzija
Tel. +33 (0)1 47 03 66 33
Faksas +33 (0)1 47 03 66 30
El. paštas contact@bioprojet.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. liepos 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Ozawade 4,5 mg
Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ozawade 4,5 mg plėvele dengtos tabletės
pitolizantas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra pitolizanto hidrochlorido, atitinkančio 4,45 mg pitolizanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ozawade 4,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS. 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS. ŽMOGAUS SKAITYTINI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ozawade 4,5 mg plėvele dengtos tabletės
pitolizantas
vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 tablečių
90 tablečių

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ozawade18 mg plėvele dengtos tabletės
pitolizantas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra pitolizanto hidrochlorido, atitinkančio 17,8 mg pitolizanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ozawade 18 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS. 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS. ŽMOGAUS SKAITYTINI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ozawade 18 mg plėvele dengtos tabletės
pitolizantas
vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 tablečių
90 tablečių

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ozawade 4,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ozawade 18 mg plėvele dengtos tabletės
pitolizantas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys, kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ozawade ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ozawade
3. Kaip vartoti Ozawade
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ozawade
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ozawade ir kam jis vartojamas

Ozawade yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pitolizanto.

Ozawade vartojamas obstrukcine miego apnėja sergantiems suaugusiems pacientams, siekiant gydyti pernelyg didelį mieguistumą dieną. Jis išrašomas pacientams, kuriems mieguistumas atsiranda nepaisant gydymo palaikant nuolatinį teigiamą kvėpavimo takų slėgį (angl. *continuous positive airway pressure, CPAP*) arba kurie netoleravo gydymo CPAP.

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) – tai būklė, kai miegant bent 10 sekundžių nustojama kvėpuoti. Tai sukelia padidėjusį mieguistumą dieną bei polinkį staiga užmigti netinkamose situacijose (miego priepuolius).

Veiklioji medžiaga, pitolizantas, prisijungia prie galvos smegenų ląstelių receptorių (taikinių), kurie yra susiję su aktyvumo stimuliavimu. Šis poveikis padeda sumažinti mieguistumą dieną ir nuovargį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ozawade

Ozawade vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pitolizantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- esant sunkiems kepenų veiklos sutrikimams, nes pitolizantas paprastai yra skaidomas kepenyse ir didelis jo kiekis gali kauptis pacientų, kurių kepenų funkcija yra labai sutrikusi, organizme;
- žindant.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu kuri nors iš išvardytų aplinkybių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Ozawade pasitarkite su gydytoju.
- Turėjote nerimo sutrikimų arba sirgote depresija ir buvo minčių apie savižudybę.

- Jūsų kepenų arba inkstų veikla sutrikusi, nes gali reikėti pakoreguoti dozę.
- Jums yra skrandžio opa ar vartojate vaistus, galinčius dirginti skrandį, pvz., vaistus, mažinančius uždegimą, nes vartojant Ozawade gali pasireikšti skrandžio sutrikimų.
- Turite labai didelį antsvorį arba Jūsų svoris per mažas (vartojant Ozawade, Jūs galite priaugti arba numesti svorio).
- Turite širdies sutrikimų. Jūsų gydytojas turės tai reguliariai tikrinti, kol vartosite Ozawade.
- Sergate sunkios formos epilepsija.

Jeigu kuri nors iš išvardytų aplinkybių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti Ozawade pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ozawade nepakeičia pagrindinio OMA gydymo, pavyzdžiui, CPAP. Turėtumėte tęsti tokį gydymą kartu su Ozawade.

Vaikams ir paaugliams

Ozawade negalima vartoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Ozawade

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ozawade gali paveikti kitų vaistų veikimą arba kiti vaistai gali paveikti Ozawade veikimą. Jūsų gydytojui gali reikėti pakoreguoti dozę.

Jei vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų, praneškite apie tai gydytojui arba vaistininkui.
- Antidepresantai, tokie kaip klomipraminas, duloksetinas, fluoksetinas, imipraminas, mirtazapinas, paroksetinas ir venlafaksinas.
- Bupropionas, vartojamas kaip antidepresantas arba pagalbinė priemonė, padedanti mesti rūkyti.
- Vaistai alergijai gydyti, vadinami antihistamininiais vaistais, tokie kaip feniramino maleatas, chlorfeniraminas, difenhidraminas, prometazinas, mepiraminas, doksilaminas.
- Rifampicinas, antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei ir kai kurioms kitoms infekcijoms gydyti.
- Vaistai nuo epilepsijos (padedantys išvengti priepuolių), tokie kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- Širdies vaistai, tokie kaip digoksinas ir chinidinas.
- Jonažolė (*Hypericum perforatum*), augalinis preparatas nuo depresijos.
- Cinakalcetas, vartojamas prieskydinės liaukos sutrikimams gydyti.
- Terbinafinas, vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti.
- Vaistai nuo diabeto, tokie kaip metforminas ir repaglinidas.
- Vaistai vėžiui gydyti, tokie kaip docetakselis ir irinotekanas.
- Cisapridas, vartojamas skrandžio refliuksui gydyti.
- Pimozidas, vartojamas kai kuriems psichikos sutrikimams gydyti.
- Halofantrinas, vartojamas maliarijai gydyti.
- Efavirenzas, priešvirusinis vaistas ŽIV infekcijai gydyti.
- Morfinas, vartojamas stipriam skausmui gydyti.
- Paracetamolis, vartojamas skausmui malšinti.
- Antikoaguliantai (vaistai, kurie apsaugo nuo kraujo krešulių susidarymo), pavyzdžiui, dabigatranas ir varfarinas.
- Probenecidas, vartojamas podagrai gydyti.
- Vaistai nuo skausmo, uždegimo ir karščiavimo, tokie kaip acetilsalicilo rūgštis (aspirinas), diklofenakas, ibuprofenas, meloksikamas ir naproksenas.
- Hormoninis kontraceptikas (kontraceptinis vaistas), taip pat žr. skyrių „Nėštumas“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Nėštumo metu Ozawade vartoti negalima, nebent Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręstumėte, kad tai būtina. Nėra pakankamai informacijos apie Ozawade vartojimo nėštumo metu riziką. Jei esate moteris, gydymo Ozawade metu ir mažiausiai 21 dieną po gydymo pabaigos turite naudoti veiksmingą kontraceptinį metodą. Ozawade gali susilpninti hormoninių kontraceptikų (kontraceptinio vaisto) poveikį, todėl turi būti naudojamas kitas veiksmingas kontracepcijos būdas.

Žindymas

Pradėjusi vartoti Ozawade, nutraukite žindymą. Ozawade išsiskiria į gyvūnų patelių pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Galite jaustis mieguisti arba gali sutrikti gebėjimas susikaupti. Būkite atsargūs užsiimdami veikla, kuri reikalauja dėmesio, pvz., vairuodami automobilį ir valdydami mechanizmus. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei nesate tikri, kaip Jūsų būklė veikia Jūsų gebėjimą vairuoti.

3. Kaip vartoti Ozawade

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydyti paprastai pradedama skiriant 4,5 mg dozę kartą per parą, ir per tris savaites palaipsniui ji didinama, kol nustatoma tinkamiausia dozė. Gydytojas gali bet kuriuo metu padidinti arba sumažinti dozę, atsižvelgdamas į tai, kaip gerai vaistas Jus veikia ar kaip gerai jį toleruojate. Didžiausia paros dozė yra 36 mg.

Gali praeiti kelios dienos, kol pajusite vaisto poveikį, o didžiausią naudą paprastai pajusite praėjus keletui savaičių.

Nekeiskite Ozawade dozės savarankiškai. Tik gydytojas gali skirti kitą dozę ir stebėti poveikį.

Jeigu paskirta 4,5 mg dozė, išgerkite vieną 4,5 mg tabletę.
Jeigu paskirta 9 mg dozė, išgerkite dvi 4,5 mg tabletes.
Jeigu paskirta 18 mg dozė, išgerkite vieną 18 mg tabletę.
Jeigu paskirta 36 mg dozė, išgerkite dvi 18 mg tabletes.

Ozawade vartokite per burną vieną kartą per parą, ryte kartu su pusryčiais.
Ozawade dozės negalima vartoti popiet, nes gali būti sunku užmigti.

Ką daryti pavartojus per didelę Ozawade dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Ozawade tablečių, tuoj pat kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių arba pasakykite gydytojui ar vaistininkui. Jums gali pasireikšti galvos skausmas, pilvo skausmas, pykinimas arba dirginimas. Taip pat Jums gali būti sunku užmigti. Su savimi pasiimkite šį pakuotės lapelį ir likusias tabletes.

Pamiršus pavartoti Ozawade

Jeigu pamiršote pavartoti vaistą, išgerkite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Ozawade

Ozawade būtinai vartokite tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas. Savarankiškai nenutraukite Ozawade vartojimo staiga.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- Galvos skausmas
- Sunkumas užmigti, miego sutrikimai, nerimas
- Sukimosi pojūtis (galvos svaigimas)
- Pykinimas, diskomfortas pilvo srityje

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
- Virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija (peršalimas), lūpų pūslelinė
- Kraujavimo tyrimo rodmenų pokytis, pakitusios kraujo tyrimų vertės, susijusios su kepenų funkcija, padidėjęs kraujospūdis, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje
- Alkoholio netoleravimas, padidėjęs apetitas, sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje, kūno svorio pokytis
- Dirglumas, sumišimo būsena, baimė, panikos reakcija, pakitęs ar padidėjęs lytinis potraukis, depresijos pojūtis, nervingumas
- Pusiausvyros praradimas, miego ritmo sutrikimas, skonio pojūčio sutrikimas, staigios ir nenuspėjamos judėjimo ir nejudrumo fazės, migrena, miego paralyžius, gebėjimo atlikti fizinę veiklą praradimas
- Akių vokų patinimas, sausos akys, šviesos blyksniai ar drumsčiai regėjimo lauke
- Skambėjimas ar zvimbimas ausyse
- Nereguliarus širdies ritmas, širdies plakimas, greitas širdies ritmas, nenormalus širdies ritmas
- Karščio pylimas, aukštas kraujospūdis, staigus kraujospūdžio pakilimas
- Žiovulys, kosulys, sunkumai kvėpuojant naktį
- Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, virškinimo trakto sutrikimai, virškinamojo trakto uždegimas, išmatų spalvos pasikeitimas, nemalonus burnos kvapas, vidurių pūtimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, padidėjusi seilių sekrecija
- Odos išbėrimas, veido niežėjimas, odos paraudimas, šaltas prakaitas, per didelis prakaitavimas, prakaitavimas naktį, neįprastai didelis odos jautrumas saulės šviesai
- Rankų ir kojų diskomfortas, raumenų spazmai, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, sausgyslių skausmas
- Dažnas šlapinimasis
- Skausmas ir diskomfortas, nuovargis, karščiavimas, troškulys, kojų ar rankų edema

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ozawade

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ozawade sudėtis

Veiklioji medžiaga yra pitolizantas.

Ozawade 4,5 mg tabletė
Kiekvienoje tabletėje yra pitolizanto hidrochlorido, atitinkančio 4,45 mg pitolizanto.

Ozawade 18 mg tabletė
Kiekvienoje tabletėje yra pitolizanto hidrochlorido, atitinkančio 17,8 mg pitolizanto.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, talkas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, polivinilo alkoholis, titano dioksidas, makrogolis 3350.

Ozawade išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ozawade 4,5 mg yra balta, apvali, 3,7 mm plėvele dengta tabletė, abipus išgaubta, viena jos pusė pažymėta skaičiumi „5“.
Ozawade 18 mg yra balta, apvali, 7,5 mm plėvele dengta tabletė, abipus išgaubta, viena jos pusė pažymėta skaičiumi „20“.

Ozawade tiekiamas 30 arba 90 tablečių buteliuke.
Ozawade 4,5 mg: tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 buteliukas su 30 arba 90 tablečių.
Ozawade 18 mg: tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 buteliukas su 30 arba 90 tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Prancūzija

Gamintojas

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

Ozawade 4,5 mg
Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

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

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

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

Deutschland
Bioprojet Deutschland GmbH
030/3465 5460-0
info@bioprojet.de

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

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

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

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

Nederland
Bioprojet Benelux N.V.
088 34 34 100
info@bioprojet.nl

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.
Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.