

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ozawade 4,5 mg filmsko obložene tablete

Ozawade 18 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ozawade 4,5 mg filmsko obložena tableta

Ena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, ki ustreza 4,45 mg pitolizanta.

Ozawade 18 mg filmsko obložena tableta

Ena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, ki ustreza 17,8 mg pitolizanta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Ozawade 4,5 mg filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, s premerom 3,7 mm in oznako „5“ na eni strani.

Ozawade 18 mg filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, s premerom 7,5 mm in oznako „20“ na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ozawade je indicirano za izboljšanje budnosti in zmanjšanje čezmerne dnevne zaspanosti (*excessive daytime sleepiness*, EDS) pri odraslih bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju (OSA), pri katerih EDS ni zadostno nadzorovan s primarnim zdravljenjem OSA, kot je stalni pozitivni tlak v dihalnih poteh (CPAP), ali ki takega primarnega zdravljenja ne prenašajo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravstveni delavec z izkušnjami z zdravljenjem OSA in kardiovaskularnim tveganjem. Bolezen OSA je treba oceniti vsako leto.

Zdravilo Ozawade ni namenjeno zdravljenju sočasne obstrukcije dihal pri bolnikih z boleznijo OSA. Pri bolnikih, ki ne prenašajo primarnega zdravljenja OSA, je treba vzdrževati ali redno presojeti primarno zdravljenje OSA.

#### Odmerjanje

Pitolizant je treba uporabljati v najmanjšem učinkovitem odmerku, ki je odvisen od odziva posameznega bolnika in njegove sposobnosti prenašanja zdravila, po shemi povečevanja odmerka, ki ne sme preseči 18 mg/dan:

- 1. teden: začetni odmerek 4,5 mg (ena 4,5-miligramska tableta) na dan;
- 2. teden: odmerek se lahko poveča na 9 mg (dve 4,5-miligramski tableti) na dan;

- 3. teden: odmerek se lahko poveča na 18 mg (eno 18-miligramsko tableto) na dan ali zmanjša na 4,5 mg (eno 4,5-miligramsko tableto) na dan.

Odmerek se lahko na podlagi zdravnikove presoje in odziva bolnika kadar koli zmanjša (do 4,5 mg na dan) ali poveča (do 18 mg na dan).

Skupni dnevni odmerek je treba dajati v enkratnem odmerku zjutraj med zajtrkom.

#### *Vzdrževanje učinkovitosti*

Ker so podatki o dolgotrajni učinkovitosti omejeni (glejte poglavje 5.1), jo mora zdravnik med zdravljenjem redno ocenjevati.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Razpoložljivi podatki pri starejših bolnikih so omejeni, zato je treba odmerjanje prilagoditi glede na odziv in toleranco posameznega bolnika.

Pri starejših bolnikih so poročali o večjem deležu nespečnosti, zato je treba odmerjanje temu ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.8).

##### *Okvara ledvic*

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child-Pughovi lestvici) mora obdobje titracije po začetku zdravljenja zaradi pričakovane daljše razpolovne dobe in večje izpostavljenosti vključevati dva tedna postopnega povečevanja odmerka namesto enega. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro pa lahko razmislite tudi o prilagoditvi odmerka, kar je odvisno od odziva in tolerance posameznega bolnika (glejte poglavje 5.2).

Pitolizant je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughovi lestvici) (glejte poglavje 4.3).

##### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Ozawade pri pediatrični populaciji zaradi obstruktivne apneje v spanju (OSA) ni primerna.

##### *Fenotip bolnikov, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6 (če je znan)*

V primerjavi z bolniki, ki imajo izrazito presnovo prek CYP2D6, so pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, opazili večjo sistemsko izpostavljenost (do trikrat večjo), pri bolnikih z ultra hitro presnovo prek CYP2D6 pa manjšo izpostavljenost (0,8-krat manjšo). Med bolniki, ki imajo izrazito in srednjo presnovo prek CYP2D6, niso opazili nobenih razlik v sistemski izpostavljenosti.

Pri shemi povečevanja odmerka je treba upoštevati večjo izpostavljenost pri slabi presnovi prek CYP2D6. Pri bolnikih z znanim genotipom za slabo presnovo prek CYP2D6 lahko razmislite o prilagoditvi odmerka, odvisno od odziva in tolerance posameznega bolnika (glejte poglavje 5.2). Poleg tega trenutno ni mogoče podati priporočil glede odmerjanja za bolnike z ultra hitro presnovo CYP2D6, ki jemljejo induktor CYP3A, ker farmakokinetika v tej podskupini trenutno ni znana.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter (stopnje C po Child-Pughovi lestvici).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Psihiatrične motnje

Pitolizant je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so že kdaj imeli psihiatrične motnje, kot sta huda tesnoba ali huda depresija s tveganjem za samomorilne misli. Pri bolnikih s psihiatrično anamnezo, zdravljenih s pitolizantom, so poročali o samomorilnih mislih.

##### Okvara jeter

Pitolizant je treba previdno uporabljati pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child-Pughovi lestvici) in režim odmerjanja prilagoditi v skladu s poglavjem 4.2.

##### Bolezni prebavil

Pri pitolizantu so poročali o želodčnih reakcijah, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo želodčne bolezni, povezane s kislino (glejte poglavje 4.8), ali kadar se daje sočasno s snovmi, ki dražijo želodec, kot so kortikosteroidi ali nesteroidni antirevmatiki (glejte poglavje 4.5).

##### Prehranske motnje

Pitolizant je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudo debelostjo ali hudo anoreksijo (glejte poglavje 4.8). Ob večji spremembi telesne mase mora zdravnik ponovno oceniti zdravljenje.

##### Srčne bolezni

V dveh namenskih študijah intervala QT so supratrapevtski odmerki pitolizanta (6- do 12-krat večji od terapevtskega, tj. od 108 mg do 216 mg) povzročili majhno do zmerno podaljšanje intervala QTc (10–13 ms). Bolnike s srčno boleznijo, hipertenzijo, tveganjem za hude kardiovaskularne dogodke, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali za katere je znano, da povečajo tveganje za motnje repolarizacije, ali ki sočasno jemljejo zdravila, ki pomembno povečajo  $C_{max}$  in razmerje AUC pitolizanta (glejte poglavje 4.5), ali bolnike s hudo ledvično ali zmerno jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4) je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.5).

##### Epilepsija

Pri velikih odmerkih na živalskih modelih so poročali o konvulzijah (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih so pri enem bolniku z epilepsijo poročali o poslabšanju epilepsije. Pri bolnikih s hudo epilepsijo je potrebna previdnost.

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 21 dni po prekinitvi zdravljenja (glede na razpolovni čas pitolizanta/presnovkov) uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pitolizant lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev. Če ženska uporablja hormonsko kontracepcijo, je treba uporabiti dodatno metodo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

##### Medsebojno delovanje med zdravili

Kombinaciji pitolizanta in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim razponom se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

##### Zloraba zdravila, povratni fenomen

V specifični študiji pri pitolizantu niso pokazali signala, ki bi kazal na zlorabo trenutnega terapevtskega odmerka 36 mg in pri odmerkih do 216 mg, oziroma je bil ta signal majhen; posledično je potencial za zlorabo zdravila ali uporabo kot rekreacijske droge pri pitolizantu zelo majhen.

Med kliničnimi preskušnji niso poročali o povratnem fenomenu. Vendar je treba kljub temu bolnika spremljati po prekinutvi zdravljenja.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### **Farmakodinamične interakcije**

###### Antidepresivi

Triciklični ali tetraciklični antidepresivi (npr. imipramin, klomipramin, mirtazapin) lahko zmanjšajo učinkovitost pitolizanta, saj antagonistično delujejo na histaminski receptor H1 in lahko zmanjšajo učinek endogenega histamina, ki se ob zdravljenju sprošča v možganih, zato je treba uporabiti druga zdravila.

###### Antihistaminiki

Antihistaminiki (antagonisti receptorja H1), ki prehajajo krvno-možgansko pregrado (npr. feniraminijev maleat, klorfeniramin, difenidramin, prometazin, mepiramin, doksilamin), lahko zmanjšajo učinkovitost pitolizanta, zato je treba uporabiti druga zdravila.

Snovi, ki podaljšajo interval QT ali za katere je znano, da povečajo tveganje za motnje repolarizacije (npr. haloperidol, risperidon, eritromicin, klaritromicin, roksitromicin, loratadin, sildenafil)

Kombiniranje s pitolizantom je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

##### **Farmakokinetične interakcije**

Pri preiskovancih, ki zmerno, obsežno (normalno) ali ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6, je CYP2D6 glavni encim, vključen v biotransformacijo pitolizanta, CYP3A pa je vključen v manjšem obsegu. Pri preiskovancih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6 ali zmerno, obsežno ali ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6 in jemljejo induktorje CYP3A, je CYP3A pomembno vključen v biotransformacijo pitolizanta, CYP2D6 pa je vključen v manjšem obsegu.

###### *Zdravila, ki vplivajo na presnovo pitolizanta*

###### *- Zaviralci CYP2D6*

Zaviralci CYP2D6 bodo najverjetneje vplivali na farmakokinetiko pitolizanta pri bolnikih, ki zmerno, obsežno in ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6 ter ne jemljejo induktorjev CYP3A, ne pa tudi pri bolnikih, ki slabo ali zmerno, obsežno presnavljajo prek CYP2D6, ali bolnikih, ki ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6 in jemljejo induktorje CYP3A. Morebiti bo treba razmisliti tudi o prilagoditvi odmerka med kombiniranim zdravljenjem, kar je odvisno od odziva in tolerance posameznega bolnika.

Sočasna uporaba pitolizanta s paroksetinom znatno poveča povprečno  $C_{max}$  in razmerje  $AUC_{0-72 \text{ ur}}$  pitolizanta, in sicer za približno 1,5-krat oziroma 2-krat. Zaradi dvakratnega povečanja izpostavljenosti pitolizantu je pri njegovi sočasni uporabi z zaviralci CYP2D6 (npr. s paroksetinom, fluoksetinom, venlafaksinom, duloksetinom, bupropionom, kinidinom, terbinafinom, cinakalcetom) potrebna previdnost.

###### *- Induktorji encimov*

Induktorji CYP3A bodo najverjetneje vplivali na farmakokinetiko pitolizanta pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, in bolnikih, ki ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6, vendar njihov učinek pri teh skupinah bolnikov trenutno ni znan. Ob kombiniranju teh dveh zdravilnih učinkovin je

potrebno klinično spremljanje in morebiti tudi prilagoditev odmerka med kombiniranim zdravljenjem ter še en teden po zdravljenju z induktorjem.

Sočasna uporaba pitolizanta z rifampicinom v večkratnih odmerkih znatno zmanjša povprečno  $C_{max}$  in razmerje AUC pitolizanta za približno 0,6-krat oziroma 0,5-krat. Pri sočasni uporabi pitolizanta z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. z rifampicinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, fenitoinom) je zato potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi pitolizanta s šentjanževko (*Hypericum Perforatum*), ki močno inducira CYP3A4.

#### - Zaviralci CYP3A4

Zaviralci CYP3A bodo najverjetneje vplivali na farmakokinetiko pitolizanta pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, vendar njihov učinek pri tej skupini bolnikov trenutno ni znan. Kombinacijo pitolizanta s sokom grenivke in itakonazola so ocenili pri zdravih prostovoljcih. Pri nobeni od teh kombinacij niso dokazali klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med zdravili. Vendar je treba biti glede na poti biotransformacije previden pri preiskovancih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, zaradi znatnega zmanjšanja očistka in povečanja izpostavljenosti.

#### - Drugi podatki

V klinični študiji z večkratnimi odmerki je kombinacija pitolizanta s probenecidom znižala AUC pitolizanta za približno 0,7-krat. Osnovni mehanizem ni znan. Morebiti bo treba razmisliti tudi o prilagoditvi odmerka med kombiniranim zdravljenjem, kar je odvisno od odziva in tolerance posameznega bolnika.

*Zdravila, na katerih presnovo lahko vpliva pitolizant*

#### - Substrati CYP3A4 in CYP2B6

Klinična induksijska študija je pokazala, da je pitolizant šibek induktor CYP3A (0,2-kratno zmanjšanje izpostavljenosti midazolamu). Kombinaciji pitolizanta in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim razponom (npr. imunosupresivov, docetaksela, zaviralcev kinaze, cisaprida, pimoziida, halofantrina) se je treba zato izogibati (glejte poglavje 4.4). Pri drugih substratih CYP3A4, CYP2C (npr. repaglinid, fenitoin, varfarin), P-gp (npr. dabigatran, digoksin) in UGT (npr. morfin, paracetamol, irinotekan) je treba biti previden in klinično spremljati njihovo učinkovitost. Pitolizant lahko zmanjša izpostavljenost peroralnim kontracepcijskim sredstvom, zato je treba uporabiti dodatno zanesljivo kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

#### - Substrati OCT1

Pitolizant je lahko na podlagi podatkov *in vitro* klinično pomemben zaviralec OCT1. Pri substratih OCT1 (npr. metforminu) pa lahko pride do klinično pomembne interakcije.

Čeprav klinična pomembnost tega učinka ni ugotovljena, se priporoča previdnost, kadar se pitolizant uporablja sočasno s substratom OCT1 (npr. z metforminom (bigvanidi)) (glejte poglavje 5.2).

#### - Drugi podatki

Kombinacijo pitolizanta z modafinilom ali natrijevim oksibatom so ocenjevali pri zdravih prostovoljcih v terapevtskih odmerkih. Opazili niso nobene klinično pomembne farmakokinetične interakcije med zdravili z modafinilom ali natrijevim oksibatom. Prilagajanje odmerka pri sočasni uporabi pitolizanta s temi trenutnimi oblikami zdravljenja simtpomov OSA ni potrebno.

Pitolizant zmanjša izpostavljenost olanzapinu za 0,3-krat.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 21 dni po prekinitvi zdravljenja (glede na razpolovni čas pitolizanta/presnovkov) uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pitolizant/presnovki

lahko zmanjšajo učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev. Če ženska uporablja hormonsko kontracepcijo, je treba uporabiti dodatno metodo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

### Nosečnost

Podatkov o uporabi pitolizanta pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih kažejo na škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno s teratogenostjo. Pri podganah je bilo dokazano, da pitolizant/presnovki prehajajo skozi placento (glejte poglavje 5.3).

Pitolizant se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je morebitna korist večja od morebitnega tveganja za plod.

### Dojenje

V študiji na živalih so ugotovili izločanje pitolizanta/presnovkov v mleko. Dojenje je zato med zdravljenjem s pitolizantom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

V študijah na živalih so ugotovili učinke na parametre sperme, brez pomembnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih in zmanjšanja odstotka živih plodov pri samicah, ki so jim dajali zdravilo (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Pitolizant ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolnike z nenormalno stopnjo zaspanosti, ki jemljejo pitolizant, je treba opozoriti, da se njihova stopnja budnosti morda ne bo vrnila na normalno raven. Pri bolnikih s čezmerno dnevno zaspanostjo, vključno s tistimi, ki jemljejo pitolizant, je treba pogosto ponovno oceniti njihovo stopnjo zaspanosti in jim po potrebi svetovati, naj se izogibajo vožnji in drugim dejavnostim, ki so lahko nevarne.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki so glavobol 12,4 %, nespečnost (vseh vrst) 8,9 %, navzea 3,3 %, tesnoba 2,2 %, bolečina v trebuhu 2,8 %, vrtoglavica 1,7 % in driska 1 %.

### Preglednica z neželenimi učinki

Med kliničnimi študijami so pri uporabi pitolizanta poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so spodaj navedeni s priporočenimi izrazi po MedDRA glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ), znotraj posamezne skupine pogostnosti pa so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>
Infekcijske in parazitske bolezni			herpes zoster virusna okužba zgornjih dihal
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			povišana raven alanin aminotransferaze zvišana raven holesterola v krvi zvišan krvni tlak

			<p>zvišana raven trigliceridov v krvi</p> <p>povišana raven jetrnih encimov</p> <p>zvišana raven transaminaze</p>
Presnovne in prehranske motnje			<p>intoleranca za alkohol</p> <p>povečan tek</p> <p>hipoglikemija</p> <p>hujšanje</p> <p>povečanje telesne mase</p>
Psihiatrične motnje		<p>nespečnost (vseh vrst)</p> <p>anksiozne motnje</p> <p>motnje spanja</p>	<p>zbujanje z zmedenostjo</p> <p>depresivne motnje</p> <p>razpoloženja</p> <p>strah</p> <p>razdražljivost</p> <p>živčne motnje</p> <p>motnje libida</p> <p>panična reakcija,</p> <p>odtegnitveni sindrom</p>
Bolezni živčevja	glavobol		<p>motnja cirkadianega ritma spanja</p> <p>omotica</p> <p>disgevizija</p> <p>psihomotorična hiperaktivnost</p> <p>migrena</p> <p>spalna paraliza</p> <p>hipotonija</p>
Očesne bolezni			<p>suho oko</p> <p>fotopsija</p>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vertoglavica	tinitus
Srčne bolezni			<p>atrioventrikularni blok</p> <p>prve stopnje</p> <p>palpitacije</p> <p>tahikardija</p> <p>ventrikularne ekstrasistole</p> <p>podaljšan interval QT na elektrokardiogramu</p> <p>povišan srčni utrip</p>
Žilne bolezni		hipertenzija	vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			<p>zehanje</p> <p>kašelj</p> <p>nočna dispneja</p>
Bolezni prebavil		<p>navzea/bruhanje</p> <p>bolečina in neugodje v trebuhu</p> <p>driska</p>	<p>zaprtost</p> <p>suha usta</p> <p>enterokolitis</p> <p>obarvano blato</p> <p>Bolezni prebavil</p> <p>zadah iz ust</p> <p>flatulenca</p> <p>krvavitev iz rektuma</p>



			hipersekrecija sline
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj hiperhidroza srbenje eritem hladen pot nočno potenje solarni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			neugodje v udu mišični krči mialgija artralgija tendonitis
Bolezni sečil			polakisurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina in neugodje	astenija pireksija žeja

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Glavobol in nespečnost*

Med kliničnimi študijami za indikacijo OSA so o epizodah glavobolov in nespečnosti (12,4 % oziroma 8,9 %) pogosteje poročali pri ženskah (glavobol in nespečnost) in starejših bolnikih (nespečnost). Ti neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni (glejte poglavje 4.2). Odmerjanje je treba ustrezno prilagoditi.

##### *Želodčne motnje*

Med kliničnimi študijami so pri 3,5 % bolnikov, ki so prejeli pitolizant, poročali o želodčnih motnjah, ki so bile verjetno posledica hiperacidnosti. O navzei so pogosteje poročali pri ženskah. Ti neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni. Če trajajo dlje časa, se lahko uvede korektivno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke.

##### *Bolniki z majhnim/normalnim indeksom telesne mase (ITM) (< 25)*

Pri bolnikih z majhnim/normalnim ITM so poročali o večjem deležu glavobola, nespečnosti, navzee in tesnobe. Odmerjanje je treba ustrezno prilagoditi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja pitolizanta lahko vključujejo glavobol, nespečnost, razdražljivost, navzeo in bolečino v trebuhu.

### Zdravljenje

Ob prevelikem odmerjanju se priporočata hospitalizacija in spremljanje vitalnih funkcij. Jasno določenega antidota ni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX11.

#### Mehanizem delovanja

Pitolizant je peroralno aktiven antagonist/inverzni agonist histaminskih receptorjev H<sub>3</sub>, ki z zaviranjem histaminskih avtoreceptorjev spodbuja aktivnost histaminergičnih nevronov v možganih, pomembnega sistema, ki skrbi za budnost in katerega projekcije segajo v vse predele možganov. Poleg tega pitolizant uravnava različne sisteme živčnih prenašalcev, tako da poveča sproščanje acetilholina, noradrenalina in dopamina v možganih.

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost pitolizanta pri zdravljenju čezmerne dnevne zaspanosti (EDS) pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju (OSA) so preučevali v dveh ključnih kliničnih preskušanjih: HAROSA I in HAROSA II.

V študiji HAROSA I so preučevali učinkovitost in varnost pitolizanta pri zdravljenju čezmerne dnevne zaspanosti pri bolnikih s sindromom obstruktivne apneje v spanju (OSA) in bolnikih, zdravljenih s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP), ki kljub temu še vedno tožijo zaradi čezmerne dnevne zaspanosti (EDS). To je bila prospektivna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija pitolizanta v primerjavi s placebo; 12-tedenska dvojno slepa faza. Analiziranih je bilo 244 bolnikov (183 s pitolizantom, 61 s placebo), 83 % moških, povprečno starih 53 let, 12 % starejših od 65 let. Bolniki so imeli čezmerno dnevno zaspanost (rezultat po Epworthovi lestvici zaspanosti (ELZ) večji ali enak 12) in so se najmanj 3 mesece zdravili z nCPAP, vendar so še vedno tožili zaradi čezmerne dnevne zaspanosti kljub prehodnim poskusom vzpostavitve učinkovitega nCPAP.

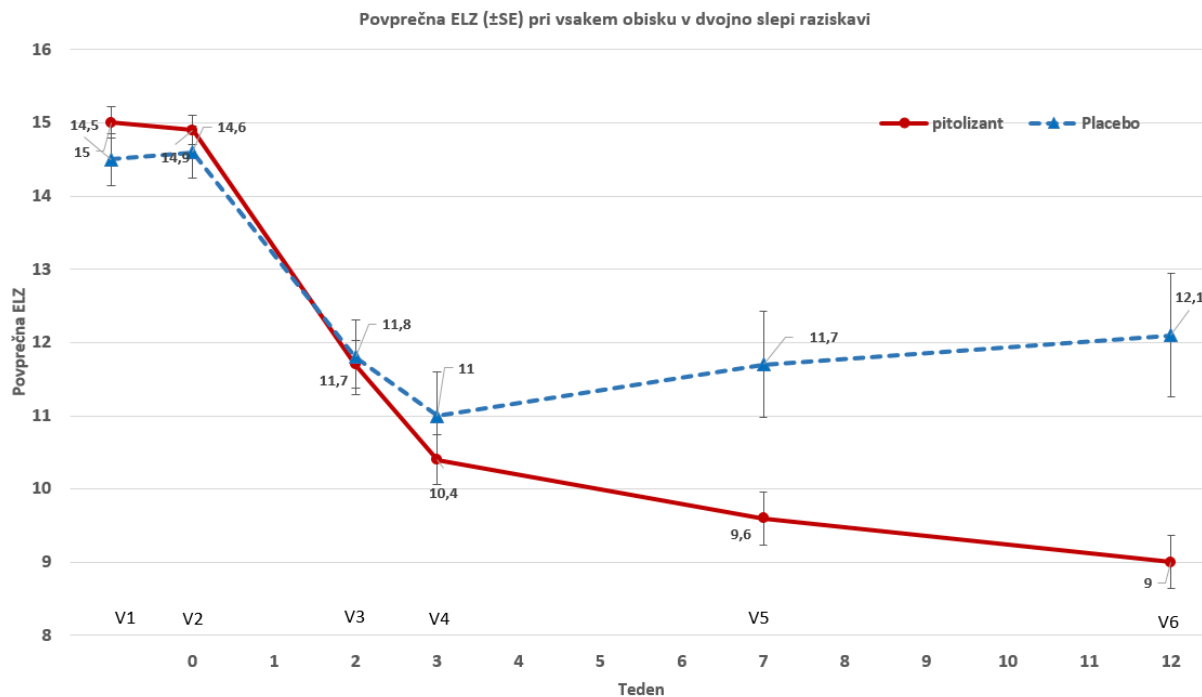
Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila sprememba v rezultatu Epworthove lestvice zaspanosti (ELZ) od izhodišča do konca zdravljenja. Med dvojno slepo fazo je bil v skupini z učinkovino največji odmerek 18 mg predpisan pri 79,8 % bolnikov, v skupini s placebo pa pri 88,5 % bolnikov. Največji odmerek je bil dosežen po tritedenski titraciji, ki se je začela z odmerkom 4,5 mg.

Po 12 tednih dvojno slepega zdravljenja so poročali o pomembnem izboljšanju ELZ pri pitolizantu v primerjavi s placebo (preglednica 1).

#### **Preglednica 1: pregled rezultatov za učinkovitost po 12 tednih v študiji HAROSA I**

Parametri	Skupina zdravljenja (n)	Izhodiščni rezultat (pri V2)	Končni rezultat (pri V6)	Spremembe	Razlika v primerjavi s placebo 95-% IZ	P-vrednost
ELZ (SD)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6 [-3,9; -1,4]	P < 0,001
	Pitolizant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

### Slika 1 Sprememba rezultata po Epworthovi lestvici zaspanosti (ELZ) v študiji P09-08 Dvojno slepa faza – populacija ITT (N = 244)



V študiji HAROSA II so preučevali učinkovitost in varnost pitolizanta pri zdravljenju čezmerne dnevne zaspanosti pri bolnikih s sindromom obstruktivne apneje v spanju (OSA), ki so zavrnili zdravljenje s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP). To je bila prospektivna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija pitolizanta v primerjavi s placebom; 12-tedenska dvojno slepa faza, ki ji je sledila 40-tedenska odprta podaljšana faza. Analiziranih je bilo 268 bolnikov (201 s pitolizantom, 67 s placebom), 75 % moških, povprečno starih 52 let, 12 % starejših od 65 let. Rezultat po Epworthovi lestvici zaspanosti (ELZ) pri bolnikih je bil večji ali enak kot 12. Bolniki so zavrnili zdravljenje nCPAP in so še vedno tožili zaradi čezmerne dnevne zaspanosti.

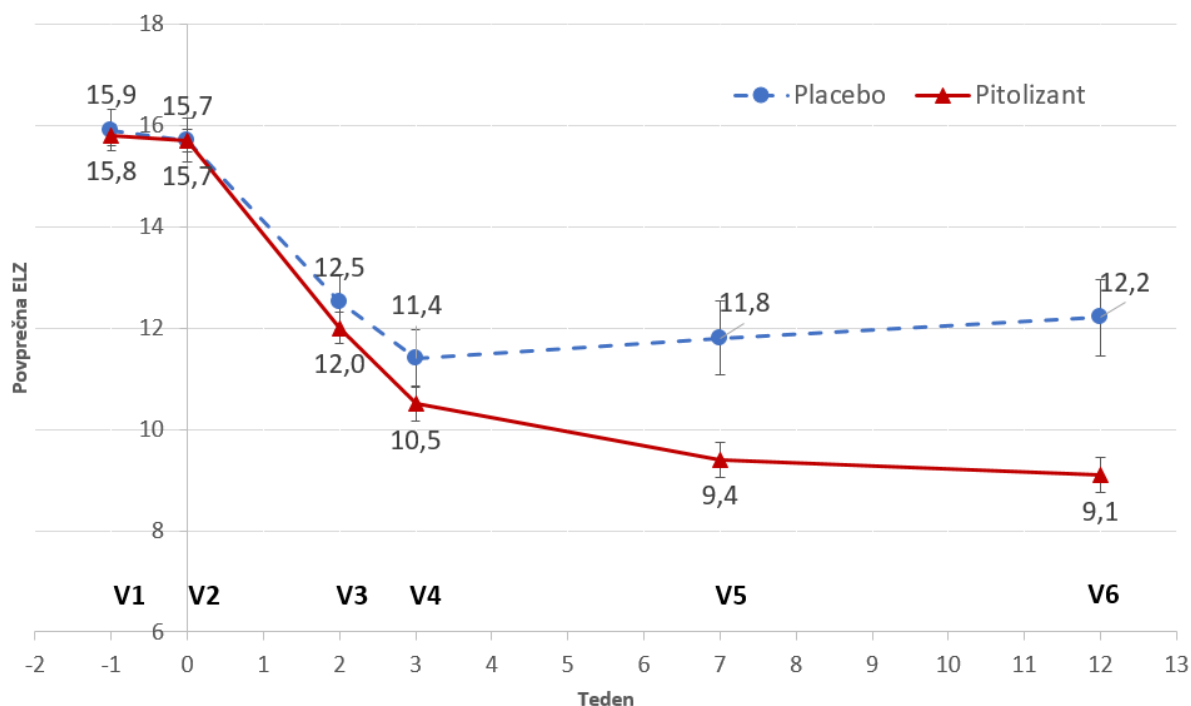
Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila sprememba v rezultatu Epworthove lestvice zaspanosti (ELZ) od izhodišča do konca zdravljenja. Med dvojno slepo fazo je bil v skupini z učinkovino največji odmerek 18 mg predpisan pri 82,5 % bolnikov, v skupini s placebom pa pri 86,6 % bolnikov.

Po 12 tednih dvojno slepega zdravljenja so poročali o pomembnem izboljšanju ELZ pri pitolizantu v primerjavi s placebom (model ANCOVA s prilagoditvijo za ELZ in ITM pri V2 ter študijskega centra kot naključnega učinka) (preglednica 2).

#### Preglednica 2: pregled rezultatov za učinkovitost po 12 tednih v študiji HAROSA II

Parametri	Skupina zdravljenja (n)	Izhodiščni rezultat (pri V2)	Končni rezultat (pri V6)	Spremembe	Razlika v primerjavi s placebom 95-% IZ	P-vrednost
ELZ (SD)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0; -1,5]	P < 0,001
	Pitolizant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

**Slika 2 Sprememba rezultata po Epworthovi lestvici zaspanosti (ELZ) v študiji P09-09**  
**Dvojno slepa faza – populacija ITT (N = 268)**  
 Povprečna ELZ ( $\pm$  SE) pri vsakem obisku dvojno slepe faze



V obsežni analizi so primerjali in kombinirali preskušanja HAROSA, pri čemer so pokazali pomembna izboljšanja pri pitolizantu v primerjavi s placebom glede glavnih parametrov (ELZ, testa OSLER, Pichotove lestvice utrujenosti in CGI).

**Preglednica 3: Glavni rezultati za učinkovitost v združeni analizi preskušanj HAROSA I– HAROSA II**

	Povprečje	95-% IZ	p
Test OSLER <sup>(1)</sup>	1,18	1,02; 1,35	P = 0,022
Pichotova lestvica utrujenosti <sup>(2)</sup>	-1,27	-2,30; -0,23	P = 0,017
CGI <sup>(3)</sup>	-0,63	-0,84; -0,47	P < 0,001

- 1) povprečno razmerje pitolizant/placebo
- 2) učinek zdravljenja
- 3) razlika pitolizant/placebo

#### Podatki odprte faze

Bolniki, ki so sodelovali v dvojno slepem 12-tedenskem obdobju študij HAROSA I in HAROSA II, so lahko sodelovali v 40-tedenski odprti fazi. Primarni cilj odprte faze je bila dolgoročna varnost in učinkovitost pitolizanta v odmerku do 18 mg/dan. V slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih niso ugotovili vzdrževanja učinka pitolizanta pri ELZ pri bolnikih z OSA. V odprti fazi študije HAROSA I je 1,5 % bolnikov prekinilo sodelovanje v študiji zaradi pomanjkanja učinkovitosti in 4,0 % zaradi neželenih učinkov. V odprti fazi študije HAROSA II je 1,3 % bolnikov prekinilo sodelovanje v študiji zaradi pomanjkanja učinkovitosti in 2,5 % zaradi neželenih učinkov.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ozawade pri eni ali več podskupin pediatrične populacije z obstruktivno apnejo v spanju (OSA) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost pitolizantu pri zdravih prostovoljcih so ocenjevali v študijah, v katerih je sodelovalo več kot 200 preskušancev, ki so prejeli enkratne odmerke pitolizanta do 216 mg največ 28 dni.

### Absorpcija

Pitolizant se dobro in hitro absorbira, pri čemer je največja plazemska koncentracija dosežena približno tri ure po odmerjanju. Stanje dinamičnega ravnovesja (geometrična sredina, CV%) za  $C_{max}$  in AUC za terapevtski odmerek (18 mg) je 35,5 ng/ml (59,2 %) za  $C_{max}$  in 378 ng x h/ml (86,3 %) za AUC.

Pri ponavljajočem se dajanju zdravila se stanje dinamičnega ravnovesja vzpostavi po 5–6 dneh dajanja, kar povzroči približno 2-kratno povečanje serumske koncentracije. Interindividualna variabilnost je precej velika (geom. CV% za  $C_{max}$  je 59,2, za  $AUC_{0-24h}$  pa 86,3), saj so pri nekaterih prostovoljcih opazili velika odstopanja (brez težav s prenašanjem zdravila).

Sočasni vnos hrane ne vpliva na farmakokinetiko pitolizanta.

### Porazdelitev

Pitolizant se v zelo velikem obsegu veže na beljakovine v serumu (91,4–95,2 %) in se približno enakovredno porazdeli med krvne celice in plazmo.

Pitolizant se obsežno porazdeli z navideznim volumnom porazdelitve 5–10 l/kg.

### Biotransformacija

Presnova pitolizanta pri človeku je dobro opisana in predstavlja glavno pot izločanja. Glavni nekonjugirani presnovki so razcepljene oblike pitolizanta, ki vodijo do neaktivnih glavnih presnovkov karboksilne kisline, od katerih so trije glavni hidroksilirani derivati/derivati N-oksida in od katerih jih je pet manj obsežnih hidroksiliranih derivatov/derivatov N-oksida na več mestih v urinu in serumu. Na podlagi kombinacije vpliva encima, določenega *in vitro*, in izpostavljenosti glavnim presnovkom, določenih v študiji masnega ravnovesja, je ocenjen skupni vpliv encimov CYP na presnovo pitolizanta 60 % za CYP2D6 in ~30 % za CYP3A4/3A5, ko je presnavljanje prek fenotipa CYP2D6 obsežno. Opazili so več konjugiranih presnovkov, med katerimi sta glavna (neaktivna) dva glicinska konjugata karboksilnih kislinskih presnovkov pitolizanta in glukuronid ketonskega presnovka monohidroksi desaturiranega pitolizanta.

### Zaviranje/indukcija

Kar zadeva jetne mikrosome, pitolizant in njegovi glavni presnovki bistveno ne zavirajo delovanja citokromov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 in CYP3A4 ter izooblik uridin difosfat glukuronoziltransferaz UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7 pri koncentracijah do 13,3  $\mu$ M, kar je bistveno večja koncentracija od tistih, ki se pojavijo pri terapevtskih odmerkih. Pitolizant je zmerno močan zaviralec CYP2D6 ( $IC_{50}$  = 2,6  $\mu$ M).

Na podlagi podatkov *in vitro* lahko pitolizant in njegovi glavni presnovki v terapevtskih koncentracijah inducirajo CYP3A4 in CYP2B6, z ekstrapolacijo pa CYP2C, UGT in P-gp. Izvedli so študijo za ocenjevanje učinka pitolizanta na CYP3A4 in CYP2B6, pri čemer so kot modelni substrat CYP3A4 in CYP2B6 uporabili midazolam oziroma bupropion. Pitolizant ne vpliva na farmakokinetiko bupropiona, zato ni induktor CYP2B6 ali CYP1A2 in ga je treba obravnavati kot mejni/šibki induktor pri klinično pomembnih koncentracijah.

Študije *in vitro* so pokazale, da pitolizant ni ne substrat ne zaviralec humanega P-glikoproteina in rezistentnega proteina pri raku dojke (BCRP). Pitolizant ni substrat OATP1B1 in OATP1B3. Pitolizant pri preskušanih koncentracijah ni bistveno zaviral OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 in MATE2K. Pitolizant več kot 50-odstotno zavira OCT1 (organske kationske prenašalce 1) pri 1,33  $\mu$ M – ekstrapolirana  $IC_{50}$  pitolizanta je 0,795  $\mu$ M (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Plazemski razpolovni čas pitolizanta je 10–12 ur. Izločanje v glavnem poteka z urinom (približno 90 %) prek farmakološko neaktivnega-nekonjugiranega presnovka in presnovka, konjugiranega z glicinom ter glukuronidom. Majhna frakcija (2,3 %) je bila opažena v blatu.

### Linearnost/nelinearnost

Ocena podatkov za enkratni odmerek iz primerjave različnih študij je pokazala, da se izpostavljenost pitolizantu sorazmerno veča z odmerki med 18 in 216 mg pitolizanta, vendar je nekoliko večja kot sorazmerna glede na odmerek v razponu kliničnega odmerka med 4,5 in 18 mg.

#### Posebne skupine bolnikov

Klinično pomembne razlike v farmakokinetiki pitolizanta zaradi spola niso verjetne. Pitolizanta niso preučevali pri debelih osebah z ITM > 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Starejši*

Farmakokinetika pitolizanta pri zdravih prostovoljcih, starih od 68 do 80 let, ni drugačna kot pri mlajših bolnikih (starih od 18 do 45 let). Pri starejših od 80 let je kinetika rahlo drugačna, vendar ne v klinično pomembni meri. Razpoložljivi podatki pri starejših bolnikih so omejeni, zato je treba odmerjanje prilagoditi glede na stanje jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (stadij 2 do 4 po mednarodni klasifikaciji kronične bolezni ledvic, tj. očistek kreatinina med 15 in 89 ml/min) sta bili C<sub>max</sub> in AUC povečani za 2,5-krat (glejte poglavje 4.2). Osnovni mehanizem ni znan.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (stopnje A po Child-Pughovi lestvici) se je AUC v primerjavi z zdravimi prostovoljci povečala 1,4-krat, medtem ko je C<sub>max</sub> ostala nespremenjena. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child-Pughovi lestvici) se je AUC povečala za 2,4-krat, medtem ko je C<sub>max</sub> ostala nespremenjena (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetike pitolizanta po ponavljajočem se odmerjanju pri bolnikih z okvaro jeter še niso ovrednotili.

#### *Rasa*

Vse študije so bile izvedene predvsem na belcih (belci = 270; temnopolti = 38; Azijci = 20; drugi = 3). Na podlagi podatkov, ki jih je predložil predflagatelj, se zdi, da je izpostavljenost pri različnih rasah podobna.

#### *Fenotipi CYP2D6 in polimorfizem CYP3A*

Izpostavljenost pitolizantu je bila pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja C<sub>max</sub> in AUC<sub>(0-tau)</sub> 1. dan približno 2,7-krat in 3,2-krat višja, 7. dan pa 2,1-krat in 2,4-krat višja. V primerjavi z bolniki, ki imajo obsežno presnovo, je bil pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, razpolovni čas pitolizanta v serumu daljši.

Pri preiskovancih, ki zmerno, obsežno (normalno) ali ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6, je CYP2D6 glavni encim, vključen v biotransformacijo pitolizanta, CYP3A pa je vključen v manjšem obsegu. Genski polimorfizmi CYP3A4 in CYP3A5 verjetno ne bodo pomembno vplivali na farmakokinetiko pitolizanta.

Pri teh preiskovancih bodo zaviralci CYP2D6 vplivali na farmakokinetiko pitolizanta, ne pa tudi zaviralci CYP3A. Pri preiskovancih, ki ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6, lahko induktorji CYP3A privedejo do še hitrejšega izločanja pitolizanta in manjše izpostavljenosti v primerjavi z drugimi podskupinami. To lahko povzroči izpostavljenost pod terapevtskimi koncentracijami.

Pri preiskovancih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6 ali zmerno, obsežno ali ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6 in jemljejo induktorje CYP3A, je CYP3A pomembno vključen v biotransformacijo pitolizanta, CYP2D6 pa je vključen v manjšem obsegu. Samo pri teh pogojih imajo lahko genski polimorfizmi v CYP3A4 in 3A5 pomemben učinek na farmakokinetiko pitolizanta.

Pri preiskovancih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, bodo zaviralci in induktorji CYP3A vplivali na farmakokinetiko pitolizanta, zaviralci CYP2D6 pa v bistveno manjšem obsegu. Pri preiskovancih, ki zmerno, obsežno ali ultra hitro presnavljajo prek CYP2D6 in jemljejo induktor CYP3A, bo zaviralec CYP3A zmanjšal vpliv CYP3A na splošno presnovo. Vendar je izpostavljenost najverjetneje podobna izpostavljenosti pri preiskovancih, ki ne jemljejo induktorja CYP3A. Zato pri tej podskupini bolnikov zaviranje CYP3A verjetno ne bo vplivalo na farmakokinetiko pitolizanta.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah so se pri  $T_{max}$  pojavile prehodne reverzibilne konvulzivne epizode, ki so lahko posledica velike količine presnovka pri tej vrsti, kar pa ne velja za človeka. Pri opicah so pri največjih odmerkih poročali o prehodnih kliničnih znakih, povezanih z osrednjim živčevjem, ki so vključevali bruhanje, tremor in konvulzije. Pri velikih odmerkih so pri podganah v nekaterih organih opazili nekaj omejenih histopatoloških sprememb (jetra, dvanajstnik, timus, nadledvična žleza in pljuča).

Pri psih je pitolizant zaviral kanal hERG, pri čemer je  $IC_{50}$  presegel terapevtske koncentracije, in sprožil rahlo podaljšanje intervala QTc.

V predkliničnih študijah so odvisnost od zdravila in nagnjenost k zlorabi zdravila preučevali pri miših, podganah in opicah. Vendar glede tolerance, odvisnosti in nenadzorovane zlorabe ni mogoče postaviti gotovih zaključkov.

Pitolizant ni bil genotoksičen in kancerogen.

Teratogeni učinek pitolizanta so opazili pri odmerkih, toksičnih za mater (varnostni faktor teratogenosti 7,3 pri podganah in 2,6 pri kuncih). V velikih odmerkih je pitolizant sprožil abnormalnosti morfologije sperme in zmanjšal gibljivost brez kakršnega koli pomembnega učinka na indekse plodnosti pri podganjih samcih ter zmanjšal odstotek živih zanositev in povečal izgubo po ugnezditvi pri podganjih samicah (varnostni indeks 2,3). Povzročil je zapoznel postnatalni razvoj (varnostni indeks 2,3).

Pri živalih so pokazali, da pitolizant/presnovki prehajajo skozi placento in se izločajo v materino mleko.

#### Študije toksičnosti pri mladičih

Študije toksičnosti pri podganjih mladičih so pokazale, da je dajanje pitolizanta v velikih odmerkih povzročilo z odmerkom povezano smrt in konvulzivne epizode, ki jih je mogoče pripisati obilici presnovkov, ki se pojavljajo pri tej živalski vrsti, ne pa tudi pri ljudeh.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E 460)  
krospovidon tipa A (E 1202)  
smukec (E 553b)  
magnezijev stearat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551)

#### Obloga

polivinilalkohol (E 1203)  
titanov dioksid (E 171)  
macrogol 3350 (E 1521)  
smukec (E 553b)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko navojno zaporko, zaščiteno pred nedovoljenim odpiranjem, s sušilnim sredstvom (silikagel).

##### Ozawade 4,5 mg

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami ali po 1 plastenko z 90 tabletami.

##### Ozawade 18 mg

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami ali po 1 plastenko z 90 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Francija  
Tel.: +33 (0)1 47 03 66 33  
Faks: +33 (0)1 47 03 66 30  
E-pošta: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Ozawade 18 mg

Inpharmasci

ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies

1 rue Nungesser

59121 Prouvy

Francija

Ozawade 4,5 mg

Patheon

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu

Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Ozawade 4,5 mg filmsko obložene tablete  
pitolizant

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, ki ustreza 4,45 mg pitolizanta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ozawade 4,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Ozawade 4,5 mg filmsko obložene tablete  
pitolizant  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

30 tablet  
90 tablet

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ozawade 18 mg filmsko obložene tablete  
pitolizant

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, ki ustreza 17,8 mg pitolizanta.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Francija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ozawade 18 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Ozawade 18 mg filmsko obložene tablete  
pitolizant  
peroralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

30 tablet  
90 tablet

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Ozawade 4,5 mg filmsko obložene tablete Ozawade 18 mg filmsko obložene tablete pitolizant

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ozawade in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ozawade
3. Kako jemati zdravilo Ozawade
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ozawade
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Ozawade in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ozawade je zdravilo, ki vsebuje učinkovino pitolizant.

Zdravilo Ozawade se uporablja pri odraslih z obstruktivno apnejo v spanju za zdravljenje čezmerne dnevne zaspanosti. Uporablja se pri zaspanosti, do katere pride kljub zdravljenju s stalnim pozitivnim tlakom v dihalnih poteh (CPAP), ali pri bolnikih, ki niso prenašali zdravljenja CPAP.

Obstruktivna apneja v spanju (OAS) je stanje, zaradi katerega med spanjem za vsaj 10 sekund prenehate dihati. To lahko povzroča čezmerno dnevno zaspanost in nagnjenost k temu, da oseba nenadoma zaspi v neprimernih situacijah (napadi spanja).

Učinkovina, pitolizant, deluje na receptorje (tarče) na celicah v možganih, ki sodelujejo pri spodbujanju budnosti. Ta učinek pomaga pri premagovanju dnevne zaspanosti in utrujenosti.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ozawade

**Ne jemljite zdravila Ozawade, če**

- ste alergični na pitolizant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate hude težave z jetri, saj se pitolizant običajno razgrajuje v jetrih in se pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter lahko začne kopičiti v velikih količinah;
- dojite.

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo Ozawade, se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če ste kdaj imeli tesnobo ali depresijo s samomorilnimi mislimi;
- če imate težave z jetri, saj bo vaš odmerek morda treba prilagoditi;

- če imate želodčno razjedo ali jemljete zdravila, ki lahko razdražijo želodec, kot so zdravila za zmanjševanje vnetja, saj so pri zdravlilu Ozawade poročali o želodčnih reakcijah;
- če ste zelo debeli ali anoreksični, saj se med jemanjem zdravila Ozawade vaša telesna masa lahko poveča ali zmanjša;
- če imate težave s srcem. Medtem ko boste jemali zdravilo Ozawade, bo vaš zdravnik moral to redno preverjati;
- če imate hudo epilepsijo.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Ozawade posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Ozawade ne nadomesti vašega primarnega zdravljenja OSA, kot je CPAP. Še naprej morate uporabljati tako zdravljenje v kombinaciji z zdravilom Ozawade.

### Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki zdravila Ozawade ne smejo jemati.

### Druga zdravila in zdravilo Ozawade

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Ozawade lahko vpliva na način delovanja drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Ozawade. Zdravnik bo morda moral prilagoditi vaš odmerek.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- antidepresivi, kot so klomipramin, duloksetin, fluoksetin, imipramin, mirtazapin, paroksetin in venlafaksin;
- bupropion, ki se uporablja kot antidepresiv ali kot pomoč pri prenehanju kajenja;
- zdravila za zdravljenje alergij, imenovana antihistaminiki, kot so feniraminijev maleat, klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, mepiramin, doksilamin;
- rifampicin, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih okužb;
- zdravila za epilepsijo (za preprečevanje napadov), kot so karbamazepin, fenobarbital in fenitoin;
- zdravila za srce, kot sta digoksin in kinidin;
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora proti depresiji;
- cinakalcet, ki se uporablja za zdravljenje bolezni obščitničnih žlez;
- terbinafin, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb;
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, kot sta metformin in repaglinid;
- zdravila za zdravljenje raka, kot sta docetaksel in irinotekan;
- cisaprid, ki se uporablja za zdravljenje želodčnega refluksa;
- pimozid, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih duševnih motenj;
- halofantrin, ki se uporablja za zdravljenje malarije;
- efavirenz, protivirusno zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV;
- morfin, ki se uporablja za zdravljenje hude bolečine;
- paracetamol, ki se uporablja za zdravljenje bolečine;
- antiokagulant (zdravila, ki preprečujejo krvne strdke), kot sta dabigatran in varfarin;
- probenecid, ki se uporablja za zdravljenje protina;
- zdravila za zdravljenje bolečine, vnetja in zvišane telesne temperature, kot so acetilsalicilna kislina (aspirin), diklofenak, ibuprofen, meloksikam in naproksen;
- hormonska kontracepcija, glejte tudi spodnje poglavje „Nosečnost“.

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

## Nosečnost

Zdravila Ozawade ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če se zdravnik odloči, da ga morate jemati. Na voljo je premalo podatkov o tveganju za jemanje zdravila Ozawade med nosečnostjo. Če ste ženska, morate med zdravljenjem z zdravilom Ozawade in še vsaj 21 dni po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker lahko zdravilo Ozawade zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije, je treba uporabljati dodatno metodo učinkovite kontracepcije.

## Dojenje

Ko začnete jemati zdravilo Ozawade, morate prenehati z dojenjem. Zdravilo Ozawade prehaja v mleko pri živalih.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Lahko se počutite zaspani, vaša sposobnost koncentracije pa je lahko oslABLJENA. Bodite previdni pri dejavnostih, ki zahtevajo pozornost, na primer pri vožnji in upravljanju strojev. Če niste prepričani, ali vaše stanje vpliva na vašo sposobnost vožnje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **3. Kako jemati zdravilo Ozawade**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje se običajno začne z odmerkom 4,5 mg enkrat na dan, ki se nato tri tedne postopoma povečuje do najprimernejšega odmerka. Zdravnik lahko vaš odmerek kadarkoli poveča ali zmanjša, kar je odvisno od tega, kako dobro zdravilo pri vas deluje in kako dobro ga prenašate. Največji dnevni odmerek je 18 mg.

Morda bo preteklo nekaj dni, preden bo zdravilo začelo delovati, največje učinke pa boste običajno občutili po nekaj tednih.

Odmerkov zdravila Ozawade ne smete spreminjati sami. Vsako spremembo odmerjanja mora predpisati in nadzorovati zdravnik.

Za odmerek 4,5 mg vzemite eno 4,5-miligramsko tableto.

Za odmerek 9 mg vzemite dve 4,5-miligramski tableti.

Za odmerek 18 mg vzemite eno 18-miligramsko tableto.

Zdravilo Ozawade jemljite enkrat na dan skozi usta, in sicer zjutraj ob zajtrku.

Odmerka zdravila Ozawade ne vzemite popoldan, saj bi lahko imeli težave s spanjem.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ozawade, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Ozawade, takoj pokličite na oddelek za nujno medicinsko pomoč v najbližji bolnišnici ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pojavijo se lahko glavoboli, bolečina v želodcu, slabost ali razdražljivost. Prav tako lahko imate težave s spanjem. S seboj vzemite to navodilo za uporabo in preostale tablete.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Ozawade**

Če pozabite vzeti zdravilo, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času, ne vzemite pa dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Ozawade**

Zdravilo Ozawade jemljite toliko časa, kot vam je naročil zdravnik. Zdravila Ozawade ne smete nenadoma prenehati jemati po lastni presoji.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavobol

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- težave s spanjem, občutek tesnobe
- občutek „vrtenja“ (vrtočlavica),
- visok krvni tlak
- slabost s siljenjem na bruhanje, neugodje v trebuhu, driska,
- bolečina in neugodje.

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- virusna okužba zgornjih dihal (navaden prehlad), izpuščaji zaradi herpesa,
- sprememba pri analizah krvavitev, nenormalne krvne vrednosti, povezane z delovanjem jeter, povišan krvni tlak, zvišana raven holesterola v krvi,
- slabo prenašanje alkohola, povečan tek, nizka raven sladkorja v krvi, sprememba telesne mase,
- razdražljivost, zmedenost, strah, panična reakcija, spremenjena ali povečana spolna sla, depresivno počutje, občutek nervoze
- izguba ravnotežja, težave s spalnim ritmom, motnje okusa, nenadne ter nepredvidljive faze premičnosti in nepremičnosti, migrena, spalna paraliza, izguba zmožnosti izvajanja telesnih dejavnosti,
- suho oko, prisotnost bliskanja ali motnjav v vidnem polju,
- zvonjenje ali šumenje v ušesu,
- nereden srčni ritem, palpitanje, hiter srčni utrip, nenormalni srčni utrip,
- vročinski oblivi
- zehanje, kašelj, težave z dihanjem ponoči,
- zaprtost, suha usta, motnje v prebavilih, vnetje prebavil, obarvanje blata, zadah, vetrovi, krvavitev iz danke, močno izločanje sline,
- kožni izpuščaji, srbenje obraza, pordelost kože, hladen znoj, čezmerno znojenje, nočno znojenje, nenormalno velika občutljivost kože na sončno svetlobo,
- neugodje v rokah in nogah, mišični krči, bolečine v mišicah, bolečina v sklepih, bolečina v kitah,
- pogosto uriniranje,
- utrujenost, vročičnost, žeja,

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Ozawade

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Ozawade**

Učinkovina je pitolizant.

#### Ozawade 4,5 mg tableta

Ena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, ki ustreza 4,45 mg pitolizanta.

#### Ozawade 18 mg tableta

Ena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, ki ustreza 17,8 mg pitolizanta.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, kros повідon, smukec, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, polivinilalkohol, titanov dioksid in makrogol 3350.

### **Izgled zdravila Ozawade in vsebina pakiranja**

Zdravilo Ozawade 4,5 mg je v obliki okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 3,7 mm in oznako „5“ na eni strani.

Zdravilo Ozawade 18 mg je v obliki okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 7,5 mm in oznako „20“ na eni strani.

Zdravilo Ozawade je na voljo v plastenki s 30 ali 90 tabletami.

Ozawade 4,5 mg: Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami, ali pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko z 90 tabletami.

Ozawade 18 mg: Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami, ali pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko z 90 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Francija

### **Proizvajalec**

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

Ozawade 4,5 mg  
Patheon  
40 Boulevard de Champaret



38300 Bourgoin-Jallieu  
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalnega zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.  
+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambogroup.com](mailto:contact@zambogroup.com)

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Francija**

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

**Hrvatska**

Bioprojet Pharma

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.  
+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambogroup.com](mailto:contact@zambogroup.com)

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Bioprojet Pharma

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

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

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

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

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

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

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

#### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.