

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ozawade 4,5 mg tabletki powlekane

Ozawade 18 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ozawade 4,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletką zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 4,45 mg pitolisantu.

Ozawade 18 mg tabletki powlekane

Każda tabletką zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 17,8 mg pitolisantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletką)

Ozawade 4,5 mg tabletki powlekane

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletką powlekana o średnicy 3,7 mm, oznaczona cyfrą „5” na jednej stronie.

Ozawade 18 mg tabletki powlekane

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletką powlekana o średnicy 7,5 mm, oznaczona liczbą „20” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ozawade jest wskazany do stosowania w celu poprawy stanu czuwania i zmniejszenia nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) u dorosłych pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS), u których EDS nie udało się skutecznie leczyć lub terapia podstawowa OBS, taka jak wspomaganie oddychania stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP), nie dała zadowalających rezultatów lub nie była tolerowana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu OBS i mającego ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Chorobę OBS należy co roku na nowo poddawać ocenie.

Produkt leczniczy Ozawade nie jest przeznaczony do leczenia głównej przyczyny niedrożności dróg oddechowych u pacjentów z OBS. Należy kontynuować podstawowe leczenie OBS lub okresowo wznawiać u pacjentów, którzy nie tolerują podstawowej terapii OBS.

Dawkowanie

Pitolisant należy podawać w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i tolerancji leku, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 18 mg/dobę:

- Tydzień 1: dawka początkowa 4,5 mg (jedna tabletka 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jedna tabletka 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jedna tabletka 4,5 mg) na dobę.

W każdym momencie można dawkę zmniejszyć (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększyć (do 18 lub 36 mg na dobę) zgodnie z zaleceniem lekarza i odpowiedzią pacjenta na lek.

Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w postaci pojedynczej dawki rano podczas śniadania.

Utrzymywanie skuteczności

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności leku są ograniczone (patrz punkt 5.1), dlatego lekarz powinien okresowo oceniać skuteczność leczenia.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Dlatego dawkowanie u tych pacjentów należy dostosować w zależności od indywidualnej reakcji na lek i jego tolerancji.

W przypadku osób w podeszłym wieku częściej zgłaszano bezsenność, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkowanie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek maksymalna dawka dobową to 18 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha) dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnie 18 mg (patrz punkt 5.2).

Pitolisant jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Produktu Ozawade nie należy stosować u dzieci i młodzieży z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS).

Fenotyp osób metabolizujących CYP2D6 (jeśli jest znany)

W porównaniu z osobami szybko metabolizującymi z udziałem CYP2D6, u osób wolno metabolizujących z udziałem CYP2D6 stwierdza się większą ekspozycję ogólnoustrojową (do 3-krotnie), a mniejszą (0,8-krotnie) u osób bardzo szybko metabolizujących z udziałem CYP2D6. Nie obserwuje się różnic w ekspozycji ogólnoustrojowej między osobami szybko i średnio metabolizującymi z udziałem CYP2D6.

W schemacie zwiększania dawki należy uwzględnić większą ekspozycję u pacjentów słabo metabolizujących CYP2D6, można też rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów ze znanym genotypem słabo metabolizującym, w zależności od indywidualnej reakcji i tolerancji leku (patrz punkt 5.2). Ponadto nie można obecnie podać zaleceń dotyczących dawki u pacjentów bardzo szybko metabolizujących CYP2D6 przyjmujących induktor CYP3A, ponieważ farmakokinetyka w tej subpopulacji jest obecnie nieznana.

Sposób podawania

Stosować doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant pacjentom z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie, takimi jak poważne zaburzenia lękowe lub ciężka depresja z prawdopodobieństwem wystąpienia myśli samobójczych. Zgłaszano występowanie myśli samobójczych u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi leczonych pitolisantem.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant pacjentom z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha). Dawkowanie należy dostosować zgodnie z informacjami zawartymi w punkcie 4.2.

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów przyjmujących pitolisant stwierdzono działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądka i jelit, dlatego należy zachować ostrożność, podając ten lek pacjentom z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi związanymi z nadkwaśnością (patrz punkt 4.8) lub w razie jednoczesnego podawania środków podrażniających żołądek, takich jak kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia odżywiania

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant pacjentom ze znaczną otyłością lub ciężką anoreksją (patrz punkt 4.8). W przypadku znacznej zmiany masy ciała leczenie powinno być ponownie ocenione przez lekarza.

Zaburzenia kardiologiczne

W dwóch dedykowanych badaniach QT podawanie supratherapeutycznych dawek pitolisantu (od 6 do 12 razy większych niż dawka lecznicza, tzn. od 108 mg do 216 mg) spowodowało jedynie łagodne lub umiarkowane wydłużenie odstępu QTc (10–13 ms). Należy dokładnie monitorować pacjentów z chorobą serca, nadciśnieniem, narażonych na poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze wydłużające odstępn QT lub zwiększające ryzyko zaburzeń repolaryzacji, pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze znacznie zwiększające wskaźnik C_{max} i AUC pitolisantu (patrz punkt 4.5) oraz pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty: 4.4 i 4.5).

Padaczka

Wystąpienie drgawek stwierdzono po zastosowaniu wysokich dawek leku w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych zgłoszono jeden przypadek nasilenia padaczki u jednego chorego na nią pacjenta. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z ciężką padaczką.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 21 dni po zakończeniu leczenia (w oparciu o okres półtrwania pitolisantu/metabolitów). Pitolisant może zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Dlatego jeżeli pacjentka stosuje antykoncepcję hormonalną, powinna stosować alternatywną, skuteczną metodę antykoncepcyjną (patrz punkty: 4.5 oraz 4.6).

Interakcje lek-lek

Należy unikać łączenia pitolisantu z substratami CYP3A4 oraz mającymi wąski margines terapeutyczny (patrz punkt 4.5).

Nadużywanie narkotyków, efekt z odbicia

W pewnym badaniu pitolisant nie wykazywał wpływu na nadużywanie lub był on niewielki przy obecnej dawce terapeutycznej 36 mg i dawkach do 216 mg; w związku z tym możliwość nadużywania narkotyków lub narkotyków rekreacyjnych z pitolisantem jest bardzo mała.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono efektu z odbicia. Niemniej jednak należy monitorować pacjentów, którzy zakończyli leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Leki przeciwdepresyjne

Trój- lub czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne o właściwościach agonisty receptora H1 (np. imipramina, klomipramina, mirtazapina) mogą zmniejszać skuteczność pitolisantu z uwagi na możliwość neutralizacji działania endogennej histaminy uwolnionej w mózgu w wyniku leczenia. Należy użyć alternatywnego leku.

Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe (antagonisty receptora H1) przenikające przez barierę krew-mózg (np. maleinian feniramin, chlorfeniramina, difenhydramina, prometazyna, mepiramina, doksyamina) mogą zmniejszać skuteczność pitolisantu. Należy użyć alternatywnego leku.

Substancje wydłużające odstęp QT lub zwiększające ryzyko zaburzeń repolaryzacji (np. haloperydol, rysperydon, erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna, loratadyna, sildenafil).

Należy dokładnie monitorować jednoczesne przyjmowanie tych substancji z pitolisantem (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

U osób z pośrednim, szybkim (normalnym) lub bardzo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6, CYP2D6 jest głównym enzymem zaangażowanym w metabolizm pitolisantu, natomiast CYP3A – w mniejszym stopniu. U osób ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2D6 lub z pośrednim, szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6 przyjmujących induktory CYP3A, CYP3A znacząco uczestniczy w metabolizmie pitolisantu, natomiast CYP2D6 – w mniejszym stopniu.

Produkty lecznicze wpływające na metabolizm pitolisantu

- Inhibitory CYP2D6

Inhibitory CYP2D6 najprawdopodobniej będą miały wpływ na farmakokinetykę pitolisantu u osób ze średnim, szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6, które nie przyjmują induktorów CYP3A, ale nie u osób słabo metabolizujących, średnio bądź szybko metabolizujących z udziałem CYP2D6 lub u osób bardzo szybko metabolizujących z udziałem CYP2D6 i przyjmujących induktory CYP3A. Podczas jednoczesnego podawania obu leków konieczne może okazać się dostosowanie dawkowania w zależności od indywidualnej reakcji i tolerancji.

Jednoczesne podawanie pitolisantu z samą tylko paroksetyną lub w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 znacząco i w tym samym stopniu zwiększa średnią C_{max} oraz wskaźnik AUC_{0-72h} pitolisantu, odpowiednio, około 1,5- i 2-krotnie. Biorąc pod uwagę dwukrotny wzrost ekspozycji na pitolisant, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania go z inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyną, fluoksetyną, wenlafaksyną, duloksetyną, bupropionem, chinidyną, terbinafiną, cynakalcetem) samymi lub w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 (itakonazol, ketokonazol).

- Induktory enzymów

Induktory CYP3A najprawdopodobniej będą miały wpływ na farmakokinetykę pitolisantu u osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6 i osób o bardzo szybkim metabolizmie z udziałem CYP2D6, ale ich wpływ na te populacje jest obecnie nieznan. Jednoczesne podawanie obu substancji aktywnych należy monitorować klinicznie oraz, ostatecznie, dostosować dawkowanie w okresie jednoczesnego podawania obu substancji i jeden tydzień po zakończeniu leczenia induktorem.

Jednoczesne podawanie pitolisantu z ryfampicyną w dawkach wielokrotnych znacząco obniża średnią C_{max} pitolisantu oraz wskaźnik AUC , odpowiednio, około 0,6- oraz 0,5-krotnie. Z uwagi na ten fakt należy zachować ostrożność, podając pitolisant wraz z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenobarbitalem, karbamazepiną, fenytoiną). Należy zachować ostrożność, podając pitolisant pacjentom przyjmującym jednocześnie dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) ze względu na jego silne działanie indukujące CYP3A4.

- Inhibitory CYP3A4

Ze względu na szlak biotransformacji *in vitro* inhibitory CYP3A4 mogą mieć wpływ na farmakokinetykę pitolisantu, szczególnie u osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6.

U zdrowych ochotników oceniano połączenie pitolisantu z sokiem grejpfrutowym i itakonazolem. Żadne z tych skojarzeń nie wykazało klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między lekami. U osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6 jednoczesne podawanie pitolisantu z paroksetyną (silnym inhibitorem CYP2D6) w połączeniu z inhibitorem CYP3A4 może umiarkowanie zwiększyć ekspozycję (wobec podawania samej paroksetyny), co potwierdza niewielki wpływ kliniczny hamowania CYP3A4.

Jednak biorąc pod uwagę szlak biotransformacji, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania pitolisantu z inhibitorami CYP2D6 i CYP3A4, niezależnie od fenotypu CYP2D6 u pacjentów, ze względu na znaczne zmniejszenie klirensu i zwiększenie ekspozycji.

- Inne

W badaniu klinicznym dawek wielokrotnych połączenie pitolisantu z probenecydem zmniejszyło AUC pitolisantu około 0,7-krotnie. Mechanizm tego zjawiska jest nieznan. Podczas jednoczesnego podawania obu leków konieczne może okazać się dostosowanie dawkowania w zależności od indywidualnej reakcji i tolerancji.

Produkty lecznicze, na których metabolizm może wpływać pitolisant

- Substraty CYP3A4 i CYP2B6

W klinicznym badaniu indukcyjnym wykazano, że pitolisant jest słabym induktorem CYP3A (0,2-krotne zmniejszenie ekspozycji na midazolam). Dlatego należy unikać kojarzenia pitolisantu z substratami CYP3A4 oraz produktami mającymi wąski margines terapeutyczny (np. lekami immunosupresyjnymi, docetakselem, inhibitorami kinazy, cyzaprydem, pimozydem, halofantryną) (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania następujących substratów: inne enzymy CYP3A4, CYP2C (np. repaglinid, fenytoina, warfaryna), P-gp (np. dabigatran, digoksyna) i enzym UDP-glukuronylotransferazy (np. morfina, paracetamol, irynotekan), oraz monitorować ich skuteczność w warunkach klinicznych.

Pitolisant może zmniejszać ekspozycję na doustne środki antykoncepcyjne, dlatego należy stosować dodatkową, skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

- Substraty OCT1

Jak wynika z danych *in vitro*, pitolisant może być istotnym klinicznie inhibitorem OCT1 i mogą wystąpić klinicznie istotne interakcje z substratami OCT1 (np. metforminą).

Nawet jeśli nie ustalono znaczenia klinicznego tego działania, zaleca się ostrożność w przypadku podawania pitolisantu wraz z substratem OCT1 (np. metforminą (biguanidami)) (patrz punkt 5.2).

- Inne

Skojarzenie pitolisantu z modafinilem lub hydroksymaślanem sodu oceniano u zdrowych ochotników (dawki terapeutyczne). Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych typu lek-lek ani z modafinilem, ani z hydroksymaślanem sodu i nie ma konieczności dostosowywania dawki w razie jednoczesnego podawania pitolisantu z tymi lekami w leczeniu objawów OBS.

Pitolisant zmniejsza ekspozycję na olanzapinę 0,3-krotnie.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 21 dni po zakończeniu leczenia (w oparciu o okres półtrwania pitolisantu/metabolitów). Pitolisant/metabolity mogą zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Dlatego jeżeli pacjentka stosuje antykoncepcję hormonalną, powinna stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcyjną (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pitolisantu u kobiet ciężarnych lub dane te są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwe działanie na rozrodczość, w tym działanie teratogenne. Badania na szczurach wykazały przenikanie pitolisantu/metabolitów przez łożysko (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować pitolisantu w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały obecność pitolisantu/metabolitów w pokarmie matki. Z uwagi na ten fakt karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia pitolisantem (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały wpływ na parametry nasienia bez znaczącego wpływu na zdolności rozrodcze u samców oraz zmniejszenie odsetka żywych płodów u samic przyjmujących lek (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pitolisant może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów o nieprawidłowym poziomie senności, którzy przyjmują pitolisant, należy poinformować, iż ich poziom czuwania może nie wrócić do normy. Pacjentów o nadmiernej senności w ciągu dnia, w tym pacjentów przyjmujących pitolisant, należy często oceniać pod względem ich poziomu senności

oraz, w razie potrzeby, zalecić im powstrzymanie się od kierowania pojazdami oraz wykonywania jakichkolwiek innych potencjalnie niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: bóle głowy 9,5%, bezsenność (wszystkie typy) 8,0%, lęk 2,7%, nudności 2,3%, ból brzucha 1,9% i zawroty głowy 1,7%.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane pitolisantu zostały zgłoszone w badaniach klinicznych. Zostały one wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: występujące bardzo często ($\geq 1/10$), występujące często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), występujące niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), występujące rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), występujące bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.:

	Występujące często	Występujące niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Półpasiec Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Podwyższone stężenie cholesterolu we krwi Podwyższone ciśnienie krwi Podwyższone stężenie triglicerydów we krwi Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych Zwiększona aktywność aminotransferazy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Nietolerancja alkoholu Zwiększony apetyt Hipoglikemia Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność (wszystkie rodzaje) Zaburzenia lękowe Zaburzenia snu	Wybudzanie z dezorientacją Zaburzenia depresyjne i zaburzenia nastroju Strach Rozdrażnienie Zaburzenia na tle nerwowym Zaburzenia libido Panika Zespół odstawienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zaburzenia snu związane z rytmem dobowym Zawroty głowy Zaburzenia smaku Nadpobudliwość psychoruchowa Migrena Paraliż senny Hipotonia

Zaburzenia oka		Obrzęk powieki Suche oczy Fotopsja
Zaburzenia ucha i błędnika	Uczucie wirowania	Szumy uszne
Zaburzenia serca		Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia Kołatanie serca Tachykardia Skurcze dodatkowe komorowe Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zwiększenie częstości skurczów serca
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca Nadciśnienie tętnicze Kryzys nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie Kaszel Duszność nocna
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności/wymioty Ból brzucha i dyskomfort	Biegunka Zaparcie Suchość w ustach Zapalenie jelit Odbarwienie kału Zaburzenia żołądka i jelit Cuchnący oddech Wzdęcia Krwotok z odbytu Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Nadmierna potliwość Świąd Rumień Zimne poty Nocne poty Słoneczne zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Dyskomfort w kończynie Skurcze mięśni Mialgia Ból stawów Zapalenie ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból i dyskomfort Astenia Gorączka Pragnienie Obrzęk obwodowy

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból głowy i bezsenność

Podczas badań klinicznych we wskazaniu OBS, epizody bólu głowy i bezsenności zgłaszano częściej (9,5% i 8,0%) u kobiet (ból głowy i bezsenność) oraz u pacjentów w podeszłym wieku (bezsenność).

Większość z tych działań niepożądanych miała charakter od łagodnego po umiarkowany (patrz punkt 4.2). Należy odpowiednio dostosować dawkowanie.

Zaburzenia żołądka

W badaniach klinicznych u 3,5% pacjentów przyjmujących pitolisant zgłoszono zaburzenia żołądka prawdopodobnie spowodowane nadkwaśnością. Nudności zgłaszano częściej u kobiet. Te działania niepożądane miały charakter od łagodnego po umiarkowany. Jeśli objawy się utrzymują, może zaistnieć konieczność rozpoczęcia leczenia korygującego inhibitorem pompy protonowej.

Pacjenci z niskim/prawidłowym BMI (<25)

Ból głowy, bezsenność, nudności i niepokój zgłaszano częściej u pacjentów z niskim/prawidłowym BMI. Należy odpowiednio dostosować dawkowanie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania pitolisantu mogą obejmować m.in. bóle głowy, bezsenność, rozdrażnienie, nudności i ból brzucha.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się hospitalizację oraz monitorowanie czynności życiowych. Nie ma jasno określonego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX11.

Mechanizm działania

Pitolisant jest czynnym po zastosowaniu doustnym antagonistą receptora histaminy H₃/odwrotnym agonistą, który poprzez blokadę swoich autoreceptorów histaminy poprawia aktywność neuronów histaminergicznych mózgu – głównego układu pobudzenia rozpowszechniającego projekcje do całego mózgu. Pitolisant moduluje również różne układy neuroprzekaźników, zwiększając uwalnianie acetylocholino, noradrenaliny i dopaminy w mózgu.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność pitolisantu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) analizowano w dwóch kluczowych badaniach klinicznych: HAROSA I i HAROSA II.

Badanie HAROSA I oceniało skuteczność i bezpieczeństwo pitolisantu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) u pacjentów z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego (OBS)

leczonych stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP), ale nadal skarżących się na nadmierną senność w ciągu dnia (EDS). Było to prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie, którego celem było porównanie pitolisantu z placebo, 12-tygodniowa podwójnie ślepa faza. Przebadano 244 pacjentów (183 przyjmowało pitolisant, a 61 placebo), 83% stanowili mężczyźni, średnia wieku 53 lata, 12% powyżej 65 lat. Pacjenci doświadczali nadmiernej senności w ciągu dnia (wynik w skali Epworth [ESS] większy lub równy 12), byli leczeni nosowym CPAP przez okres minimum 3 miesięcy i nadal skarżyli się na nadmierną senność w ciągu dnia, mimo podjętych przedtem prób uzyskania skutecznego leczenia nosowym CPAP.

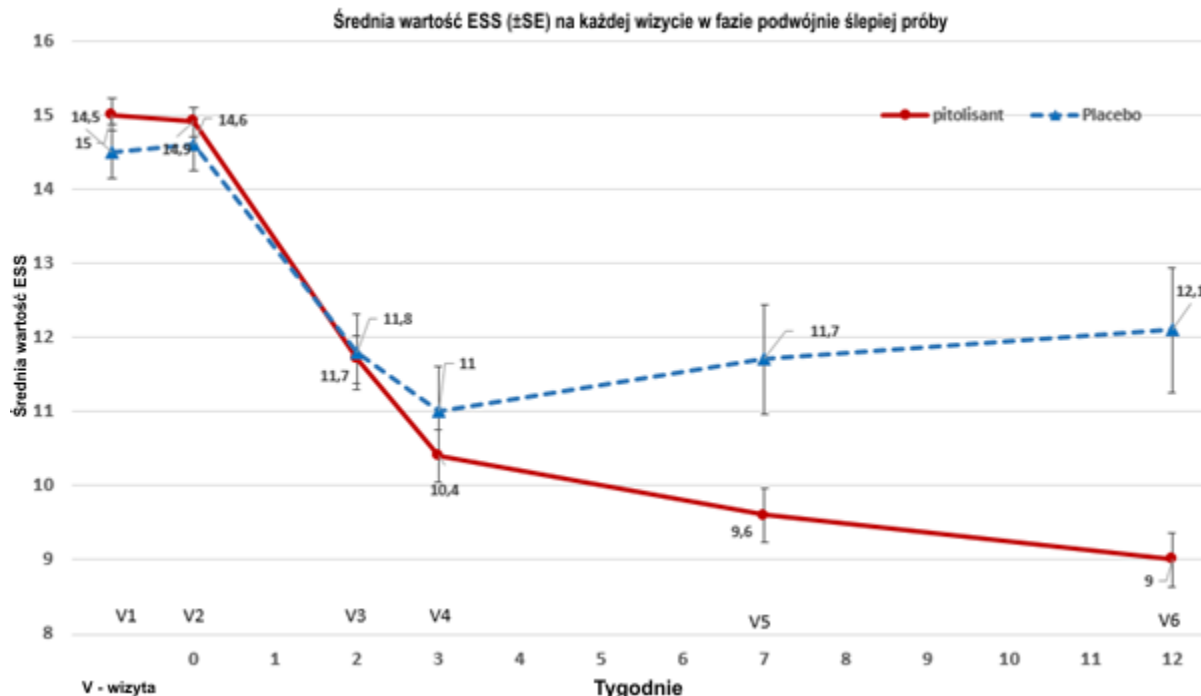
Głównym kryterium skuteczności była zmiana w skali Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) między początkiem a końcem leczenia. W fazie podwójnie ślepej próby maksymalna przepisana dawka wynosiła 18 mg pitolisantu lub placebo, odpowiednio u 79,8% pacjentów w grupie aktywnego leczenia i u 88,5% pacjentów w grupie placebo. Maksymalną dawkę osiąga się po trzech tygodniach dostosowywania, zaczynając od 4,5 mg.

Po 12 tygodniach leczenia z podwójnie ślepą próbą odnotowano znaczącą poprawę w ESS w przypadku stosowania pitolisantu w porównaniu z placebo (tabela 1).

Tabela 1: przegląd wyników dotyczących skuteczności po 12 tygodniach w badaniu HAROSA I

Parametry	Grupa badana (n)	Punktacja wyjściowa (na wizycie 2)	Wynik końcowy (na wizycie 6)	Zmiana	Różnica w porównaniu z placebo 95% CI	Wartość p
ESS (SD)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	-2,6 [-3,9; -1,4]	p <0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

**Rysunek 1 Zmiany wyniku w skali Epworth (ESS) w badaniu P09-08
Faza podwójnie ślepej próby – populacja ITT (N = 244)**



W badaniu HAROSA II oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pitolisantu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia (EDS) u pacjentów z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego (OBS), którzy odmówili leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP). Było to prospektywne, wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie, którego celem było porównanie pitolisantu z placebo w ciągu 12-tygodniowej fazy podwójnie ślepej próby, po której nastąpiło 40-tygodniowe badanie otwarte. Przebadano 268 pacjentów (201 przyjmowało pitolisant, a 67 placebo), 75% stanowili mężczyźni, średnia wieku 52 lata 12% powyżej 65 lat. Wynik pacjentów

w skali Epworth [ESS] był większy lub równy 12. Pacjenci odmawiali leczenia nosowym CPAP oraz nadal skarżyli się na nadmierną senność w ciągu dnia.

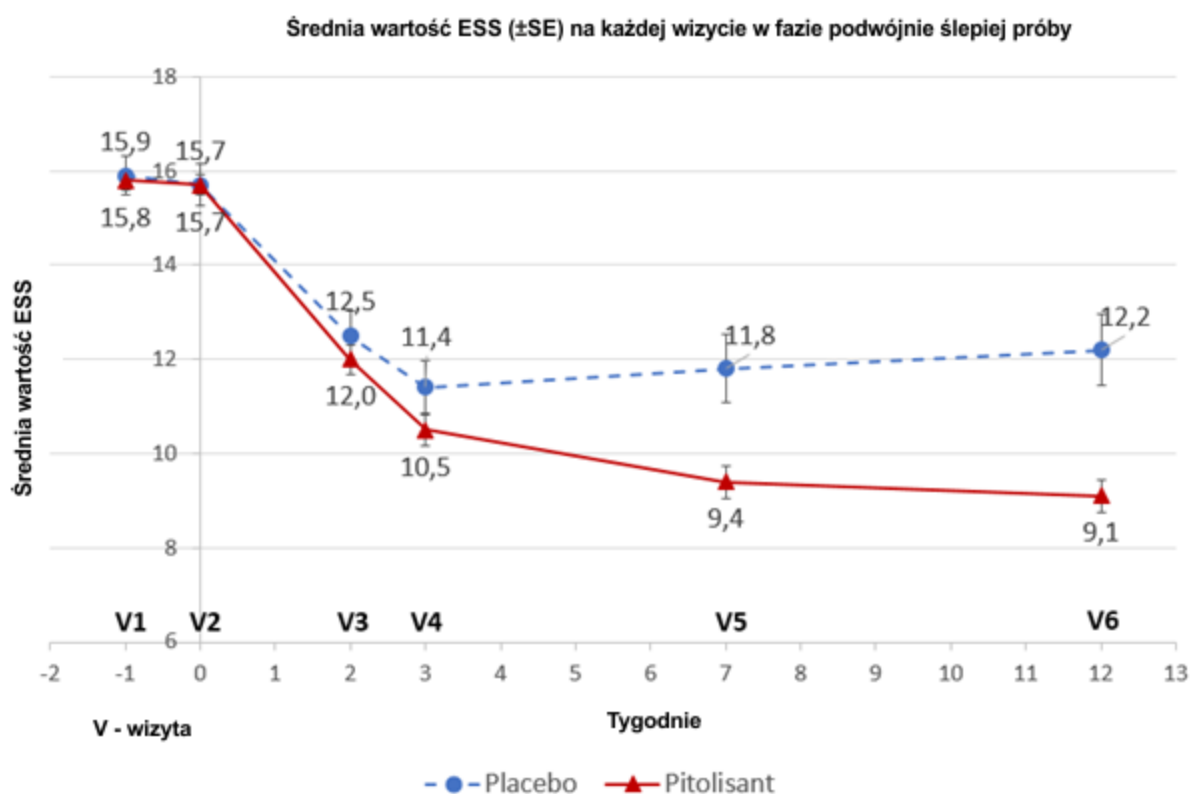
Głównym kryterium skuteczności była zmiana w skali Epworth (ESS) między początkiem a końcem leczenia. W fazie podwójnie ślepej próby maksymalna przepisana dawka wynosiła 18 mg pitolisantu lub placebo, odpowiednio u 82,5% pacjentów w grupie aktywnego leczenia i 86,6% pacjentów w grupie placebo.

Po 12 tygodniach leczenia z podwójnie ślepą próbą odnotowano znaczącą poprawę ESS w przypadku stosowania pitolisantu w porównaniu z placebo (model ANCOVA dostosowany do ESS i BMI przy V2 oraz ośrodka badawczego jako efekt losowy) (Tabela 2).

Tabela 2: przegląd wyników dotyczących skuteczności po 12 tygodniach w badaniu HAROSA II

Parametry	Grupa badana (n)	Punktacja wyjściowa (na wizycie 2)	Wynik końcowy (na wizycie 6)	Zmiana	Różnica w porównaniu z placebo 95% CI	Wartość p
ESS (SD)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0; -1,5]	p <0,001
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

**Rysunek 2 Zmiany wyniku w skali Epworth (ESS) w badaniu P09-09
Faza podwójnie ślepej próby – populacja ITT (N = 268)**



W analizie rozszerzonej porównano i połączono dwa badania HAROSA, wykazując znaczną poprawę po zastosowaniu pitolisantu w porównaniu z placebo w zakresie głównych parametrów (ESS, test OSleR, skala zmęczenia Pichota i CGI).

Tabela 3: Główne wyniki skuteczności w zbiorczej analizie HAROSA I – HAROSA II

	Średnia	95% CI	p
Test OSleR ⁽¹⁾	1,18	1,02, 1,35	p = 0,022
Skala zmęczenia Pichota ⁽²⁾	-1,27	-2,30, -0,23	p = 0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84, -0,47	p <0,001

1) Średni współczynnik pitolisant/placebo

- 2) efekt leczenia
- 3) różnica pitolisant-placebo

Dane z badania prowadzonego metodą otwartej próby

Pacjenci, którzy uczestniczyli w 12-tygodniowych podwójnie zaślepienych badaniach HAROSA I i HAROSA II, mogli również wziąć udział w trwającym 40 tygodni badaniu otwartym. Głównym celem tego badania była analiza bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania pitolisantu w dawce do 18 mg/dobę. Utrzymanie działania pitolisantu w EDS u pacjentów z OBS nie zostało potwierdzone w podwójnie zaślepienych, kontrolowanych placebo badaniach. Podczas badania HAROSA I 1,5% pacjentów przerwało udział w fazie otwartej z powodu braku skuteczności, a 4,0% z powodu działań niepożądanych. W badaniu HAROSA II 1,3% pacjentów przerwało udział w fazie otwartej z powodu braku skuteczności a 2,5% z powodu działań niepożądanych.

Badanie HAROSA III było prospektywnym, randomizowanym, podwójnie zaślepienym (12 tygodni), kontrolowanym placebo badaniem z udziałem 361 pacjentów z zespołem (OSA). Pacjenci skarżyli się na EDS pomimo terapii nCPAP lub mieli EDS i odmówili terapii nCPAP. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej pitolisant (n=242) lub grupy placebo (n=119). Dawkę pitolisantu zwiększano z 9 do 18 mg, a następnie, w zależności od odpowiedzi pacjenta, utrzymywano ją na stałym poziomie, zwiększano do 36 mg lub zmniejszano do 9 mg. Pacjenci pozostawali w fazie stabilnej dawki przez 9 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była zmiana punktacji w skali senności Epworth (ESS) na koniec leczenia wobec wartości wyjściowej. Pod wpływem pitolisantu (36 mg OD) wynik w skali ESS poprawił się z 14,5 punktu do 9,3 punktu, a pod wpływem placebo z 14,0 punktu do 11,8 punktu. Różnica wyniosła 2,6 punktu ($p<0,001$). Poprawa EDS oceniana na podstawie punktacji ESS jest tej samej wielkości, co obserwowana w innych badaniach przeprowadzonych u pacjentów z OSA. Nie było różnicy w odpowiedzi pomiędzy pacjentami stosującymi nCPAP i pacjentami, którzy odmówili stosowania nCPAP.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Ozawade we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży cierpiących na zespół obstrukcyjnego bezdechu sennego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycję zdrowych ochotników na pitolisant oceniono w badaniach z udziałem ponad 200 uczestników otrzymujących pitolisant w pojedynczej dawce maksymalnie do 216 mg przez okres do 28 dni.

Wchłanianie

Pitolisant jest dobrze i szybko wchłaniany ze szczytowym stężeniem w osoczu około 3 godzin po podaniu. C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym (średnia geometryczna, CV%) dawki terapeutycznej (18 mg) wynosi, odpowiednio, 35,5 ng/ml (59,2%) i 378 ng x h/ml (86,3%).

Po kilkakrotnym podaniu stan stacjonarny osiągany jest po 5–6 dobach podawania, co prowadzi do ok. 2-krotnie zwiększonego stężenia w surowicy. Zmienność międzyosobnicza jest raczej wysoka (średnia geometryczna CV% wynosi odpowiednio 59,2 i 86,3 dla C_{max} i AUC_{0-24h}). Niektórzy ochotnicy wykazali wysoki profil poboczny (bez problemów związanych z tolerancją).

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na farmakokinetykę pitolisantu.

Dystrybucja

Pitolisant charakteryzuje wysoki stopień wiązania z białkami w surowicy (91,4–95,2%) i wykazuje mniej więcej taką samą dystrybucję między erytrocytami a osoczem.

Pitolisant jest szeroko dystrybuowany, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 5–10 l/kg.

Metabolizm

Metabolizm pitolisantu u ludzi jest w pełni scharakteryzowany i stanowi główną drogę eliminacji. Główne niesprężone metabolity to rozszczerzone formy pitolisantu prowadzące do nieaktywnych

głównych metabolitów kwasu karboksylowego, z których trzy są główne, i w mniejszym zakresie pięć hydroksylowanych pochodnych N-tlenku w kilku pozycjach, znajdowane w moczu i surowicy. Łącząc udział enzymu określony *in vitro* z ekspozycją na główne metabolity zidentyfikowane w badaniu rozkładu masy, szacunkowy całkowity udział enzymów CYP w metabolizmie pitolisantu wynosi 60% w przypadku CYP2D6 i ok. 30% w przypadku CYP3A4/3A5 w warunkach szybkiego metabolizowania z udziałem fenotypu CYP2D6. Zidentyfikowano kilka sprzężonych metabolitów. Jednymi z ważniejszych (nieaktywnymi) były dwie glicyny sprzężone z metabolitami kwasu karboksylowego pitolisantu i glukuronid metabolitu ketonowego monohydroksylowego pitolisantu denasyconego.

Hamowanie/indukcja

Na mikrosomach wątrobowych pitolisant i jego główne metabolity nie hamują w znaczącym stopniu działania cytochromów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 czy CYP3A4 ani izoform urydynodifosforanu glukuronylotransferaz UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 oraz UGT2B7 do stężenia 13,3 μm – stężenia znacznie wyższego niż stężenia uzyskiwane dla dawek terapeutycznych. Pitolisant jest inhibitorem CYP2D6 o sile umiarkowanej ($\text{IC}_{50} = 2,6 \mu\text{m}$).

Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, iż pitolisant oraz jego główne metabolity mogą indukować CYP3A4 oraz CYP2B6 w stężeniach terapeutycznych oraz – poprzez ekstrapolację – CYP2C, enzymy UDP-glukuronylotransferazy oraz P-gp. Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny wpływu pitolisantu na CYP3A4 i CYP2B6 z użyciem midazolamu i bupropionu jako substratów modelowych dla, odpowiednio, CYP3A4 i CYP2B6. Pitolisant nie wpływa na farmakokinetykę bupropionu, w związku z czym nie jest induktorem CYP2B6 ani CYP1A2 i należy go uznać za induktor graniczny/słaby w stężeniach klinicznie istotnych.

Badania *in vitro* wykazują, iż pitolisant nie jest ani substratem, ani inhibitorem ludzkiej glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Pitolisant nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant nie jest znaczącym inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MATE2K w badanym stężeniu. Pitolisant wykazuje ponad 50-procentowe zahamowanie w kierunku OCT1 (transporterów kationów organicznych 1) przy 1,33 μm , ekstrapolowane IC_{50} pitolisantu wynosi 0,795 μm (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Okres półtrwania pitolisantu w osoczu wynosi 10–12 godzin. Eliminacja następuje głównie z moczem (ok. 90%) w postaci farmakologicznie nieaktywnego-niesprzężonego metabolitu oraz sprzężonego metabolitu glicyny i glukuronidu. Niewielką część (2,3%) odzyskano z kałem.

Liniiowość lub nieliniiowość

Analiza krzyżowa danych dotyczących pojedynczej dawki pokazuje, że ekspozycja na pitolisant zwiększa się proporcjonalnie dla dawek od 18 mg do 216 mg pitolisantu, ale nieco bardziej niż proporcjonalnie dla dawki w klinicznym zakresie dawek od 4,5 mg do 18 mg.

Populacje szczególne

Jest mało prawdopodobne, aby występowały istotne klinicznie różnice w farmakokinetyce pitolisantu ze względu na płeć.

Pitolisantu nie badano u populacji osób otyłych o wskaźniku BMI >40 kg/m².

Masa ciała

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej przewiduje się, że podawanie dawki 20 mg doprowadzi do uzyskania mediany $C_{\text{max,ss}}$ i $\text{AUC}_{\text{t,ss}}$ wynoszących, odpowiednio, 41,3 ng/ml (90% przedziały prognozy [PI]: 5,6 do 111,1 ng/ml) i 418 h.ng/ml (90% PI: 40 do 1302 h.ng/ml) u pacjentów o masie ciała od 48 do 67 kg, w porównaniu do 23,6 ng/ml (90% PI od 3,9 do 69,1 ng/ml) i 272 h.ng/ml (90% PI: 33 do 1300 h.ng/ml) u pacjentów o masie ciała od 95 do 140 kg. Po dostosowaniu dawki pitolisantu pacjenci o niskiej masie ciała częściej otrzymują mniejszą dawkę niż pacjenci o dużej masie ciała.

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w wieku od 68 do 80 lat farmakokinetyka pitolisantu nie różni się w porównaniu z młodszymi pacjentami (w wieku od 18 do 45 lat). U pacjentów w wieku powyżej 80 lat kinetyka wykazuje niewielką zmienność bez znaczenia klinicznego. Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Dlatego dawkowanie u tych pacjentów należy dostosować do stanu wątroby (patrz punkt 4.2 oraz 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (etapy od 2 do 4 zgodnie z międzynarodową klasyfikacją przewlekłej choroby nerek, tj. przy klirensie kreatyniny wynoszącym od 15 ml/min do 89 ml/min), wartości C_{max} oraz AUC ulegały zwiększeniu 2,5-krotnemu (patrz punkt 4.2). Podstawowy mechanizm jest nieznany.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha), wskaźnik AUC uległ zwiększeniu 1,4-krotnemu, podczas gdy C_{max} pozostał niezmieniony, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha) wskaźnik AUC uległ zwiększeniu 2,4-krotnemu, podczas gdy C_{max} pozostał niezmieniony (patrz punkt 4.2). Nie oceniono jeszcze farmakokinetyki pitolisantu po kilkakrotnym podaniu leku pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Rasa

Wszystkie badania przeprowadzono głównie u osób rasy białej (rasa biała = 270; rasa czarna = 38; rasa azjatycka = 20; rasa inna = 3). W oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę, ekspozycja u osób różnych ras wydaje się podobna.

Fenotypy CYP2D6 i polimorfizm CYP3A

Ekspozycja na pitolisant była większa u osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6 po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym; C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ były około 2,7-krotnie i 3,2-krotnie większe w dniu 1. oraz 2,1-krotnie i 2,4-krotnie większe w dniu 7. Okres półtrwania pitolisantu w surowicy był dłuższy u osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6 w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi.

U osób z pośrednim, szybkim (normalnym) lub bardzo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6, CYP2D6 znacząco uczestniczy w metabolizowaniu pitolisantu, natomiast CYP3A – w mniejszym stopniu. Polimorfizmy genetyczne w CYP3A4 i CYP3A5 nie wydają się wpływać znacząco na farmakokinetykę pitolisantu.

W tej grupie pacjentów to inhibitory CYP2D6 – nie CYP3A – będą miały wpływ na farmakokinetykę pitolisantu. U osób z bardzo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6 induktory CYP3A mogą prowadzić do jeszcze szybszej eliminacji pitolisantu i mniejszej ekspozycji w porównaniu z innymi podgrupami. Może to spowodować ekspozycje poniżej stężeń terapeutycznych.

U osób ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2D6 lub z pośrednim, szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6, przyjmujących induktory CYP3A, CYP3A znacząco uczestniczy w metabolizmie pitolisantu, natomiast CYP2D6 – w mniejszym stopniu. Tylko w tych warunkach polimorfizmy genetyczne w CYP3A4 i 3A5 mogą mieć istotny wpływ na farmakokinetykę pitolisantu.

U osób ze słabym metabolizmem z udziałem CYP2D6 inhibitory i induktory CYP3A będą miały znacznie mniejszy wpływ na farmakokinetykę pitolisantu i inhibitorów CYP2D6. U osób z pośrednim, szybkim lub bardzo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6, przyjmujących induktor CYP3A, inhibitor CYP3A będzie prowadził do zmniejszenia udziału CYP3A w ogólnym metabolizmie. Jednak ekspozycja jest najprawdopodobniej podobna do tej u osób, które nie przyjmują induktora CYP3A. Zatem w tej subpopulacji jest mało prawdopodobne, aby hamowanie CYP3A wpłynęło na farmakokinetykę pitolisantu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U szczurów przemijające odwracalne epizody drgawek wystąpiły przy T_{max} głównie ze względu na metabolit występujący w dużych ilościach u tego gatunku, co nie ma miejsca u ludzi. U małp, po zastosowaniu najwyższych dawek, stwierdzono przemijające objawy kliniczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego obejmujące wymioty, drżenia i drgawki. Po zastosowaniu najwyższych dawek u szczurów stwierdzono ograniczone zmiany histopatologiczne w niektórych narządach (w wątrobie, dwunastnicy, grasicy, nadnerczach i płucach).

U psów pitolisant hamował kanał hERG z IC_{50} przekraczającym stężenie terapeutyczne oraz powodował niewielkie wydłużenie odstępu QTc.

W badaniach przedklinicznych przeprowadzono badania działania uzależniającego leku i wpływu jego nadużywania u myszy, małp i szczurów. Niemniej jednak niemożliwe było wyciągnięcie ostatecznych wniosków z badań dotyczących tolerancji, zależności oraz samodzielnego stosowania leku.

Nie stwierdzono ani genotoksyczności, ani rakotwórczości pitolisantu.

Działanie teratogenne pitolisantu stwierdzono dla dawek toksycznych dla matek (marginesy bezpieczeństwa działania teratogennego u szczurów i królików wynosiły odpowiednio 7,3 oraz 2,6). W wysokich dawkach pitolisant powodował nieprawidłowości w morfologii plemników oraz obniżał ich ruchliwość bez znacznego wpływu na wskaźniki płodności u samców szczurów. Ponadto zmniejszał odsetek żywych zarodków i zwiększał liczbę poronień u samic szczurów (margines bezpieczeństwa 2,3). Powodowało to opóźnienie w rozwoju poporodowym (margines bezpieczeństwa 2,3).

U zwierząt pitolisant/metabolity przenikają przez łożysko oraz do mleka matki.

Badania toksyczności na młodych osobnikach

Badania toksyczności na młodych szczurach wykazały, że podawanie dużych dawek pitolisantu powoduje śmiertelność zależną od dawki oraz epizod konwulsji, co może być powodowane przez metabolit występujący w dużych ilościach u szczurów, ale nie u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Krospowidon typu A
Talk
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Alkohol poliwinylowy)
Tytanu dwutlenek
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości z nakrętką polipropylenową z zabezpieczeniem przed otwarciem i dostępem dla dzieci oraz środkiem suszącym (żel krzemionkowy).

Ozawade 4,5 mg

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 butelkę po 30 tabletek lub 1 butelkę po 90 tabletek.

Ozawade 18 mg

Dostępne w opakowaniach zawierających 1 butelkę po 30 tabletek lub 1 butelkę po 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22/07/2021

10. DATA CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje dotyczące tego produktu leczniczego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. /WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Ozawade 18 mg

Inpharmasci
ZI nr 2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Francja

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ozawade 4,5 mg tabletki powlekane
pitolisant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 4,45 mg pitolisantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO POSIADAJĄCEGO POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paryż
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ozawade 4,5 mg

17. UNIKALNY IDENTYFIKATOR — KOD KRESKOWY 2D

Kod 2D posiada niepowtarzalny identyfikator.

18. UNIKALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

Ozawade 4,5 mg tabletki powlekane
pitolisant
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 tabletek
90 tabletek

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ozawade 18 mg tabletki powlekane
pitolisant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 17,8 mg pitolisantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO POSIADAJĄCEGO
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paryż
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ozawade 18 mg

17. UNIKALNY IDENTYFIKATOR — KOD KRESKOWY 2D

Kod 2D posiada niepowtarzalny identyfikator.

18. UNIKALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

Ozawade 18 mg tabletki powlekane
pitolisant
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 tabletek
90 tabletek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania : Informacja dla pacjenta

Ozawade, 4,5 mg tabletki powlekane Ozawade, 18 mg tabletki powlekane pitolisant

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ozawade i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ozawade
3. Jak przyjmować lek Ozawade
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ozawade
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ozawade i w jakim celu się go stosuje

Ozawade jest lekiem zawierającym substancję czynną pitolisant.

Lek Ozawade jest stosowany w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia u osób dorosłych z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego. Stosuje się go w przypadku występowania senności pomimo leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP) lub u pacjentów, którzy nie tolerują CPAP.

Obturacyjny bezdech senny (ang. *obstructive sleep apnoea*, OSA) to stan, który powoduje zatrzymanie oddychania na co najmniej 10 sekund podczas snu. Może to prowadzić do nadmiernej senności w ciągu dnia oraz nagłego zasypiania w nieodpowiednich sytuacjach (tzw. „napady snu”).

Substancja czynna, pitolisant, wiąże się z receptorami (cele) na komórkach w mózgu odpowiedzialnymi za stymulację czujności. Działanie to pomaga zmniejszyć senną i zmęczenie w ciągu dnia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ozawade

Kiedy nie stosować leku Ozawade

- jeśli pacjent ma uczulenie na pitolisant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma poważne problemy z wątrobą, gdyż pitolisant zazwyczaj jest rozkładany w wątrobie i u pacjentów, u których funkcjonowanie wątroby jest poważnie ograniczone, może nadmiernie się gromadzić;
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ozawade należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent:

- ma zaburzenia lękowe lub depresję i ma myśli samobójcze;
- ma problemy z wątrobą lub nerkami, gdyż w takiej sytuacji konieczne może być dostosowanie dawkowania;
- ma wrzód żołądka lub przyjmuje leki, które mogą podrażniać żołądek, np. leki przeciwzapalne, gdyż u osób przyjmujących lek Ozawade mogą wystąpić działania niepożądane w postaci problemów gastrycznych;
- ma znaczną nadwagę lub niedowagę, gdyż podczas przyjmowania leku Ozawade masa ciała może ulec zmianie;
- ma problemy z sercem. Pacjent będzie musiał być regularnie monitorowany w tym zakresie podczas przyjmowania leku Ozawade.
- choruje na ciężką postać padaczki.

Jeśli którakolwiek z wymienionych powyżej sytuacji dotyczy pacjenta, powinien on skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zażyciem leku Ozawade.

Ozawade nie zastępuje podstawowego leczenia OSA, takiego jak CPAP. Pacjent powinien kontynuować leczenie i stosować lek Ozawade.

Dzieci i młodzież

Leku Ozawade nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Lek Ozawade a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Ozawade może wpłynąć na działanie innych leków. Inne leki mogą również wpłynąć na działanie leku Ozawade. Może zaistnieć konieczność dostosowania dawki leku przez lekarza.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki przeciwdepresyjne, takie jak klomipramina, duloksetyna, fluoksetyna, imipramina, mirtazapina, paroksetyna i wenlafaksyna
- bupropion stosowany jako lek przeciwdepresyjny lub pomocniczo w rzucaniu palenia
- leki stosowane w leczeniu alergii zwane lekami przeciwhistaminowymi, takie jak maleinian feniramin, chlorfeniramina, difenhydramina, prometazyna, mepiramina, doksyamina
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń
- leki przeciwpadaczkowe (stosowane w celu zapobiegania napadom), takie jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina
- leki nasercowe, takie jak digoksyna i chinidyna
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), ziołowy lek na depresję
- cynakalcet stosowany w leczeniu chorób przytarczyc
- terbinafina stosowana w leczeniu zakażeń grzybiczych
- leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina i repaglinid
- leki stosowane w leczeniu raka, takie jak docetaksel i irynotekan
- cyzapryd stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego
- pimozyd stosowany w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych
- halofantryna, stosowana w leczeniu malarii
- efawirenz, lek przeciwwirusowy stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV
- morfina stosowana w leczeniu silnego bólu
- paracetamol stosowany w leczeniu bólu
- leki przeciwzakrzepowe (leki zapobiegające zakrzepom), takie jak dabigatran i warfaryna
- probenecyd stosowany w leczeniu dny moczanowej
- leki stosowane w leczeniu bólu, zapalenia i gorączki, takie jak kwas acetylosalicylowy (aspiryna), diklofenak, ibuprofen, meloksykam i naproksen

- hormonalny środek antykoncepcyjny (lek antykoncepcyjny), patrz także poniżej „Ciąża”.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie należy przyjmować leku Ozawade w czasie ciąży, chyba że lekarz zdecyduje inaczej. Brak wystarczających informacji na temat ryzyka stosowania leku Ozawade w czasie ciąży. Kobiety w trakcie leczenia lekiem Ozawade i przez co najmniej 21 dni po zakończeniu leczenia powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne. Lek Ozawade może zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej (leków zapobiegających zajściu w ciążę), dlatego należy stosować alternatywną skuteczną metodę antykoncepcyjną.

Karmienie piersią

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Ozawade należy przerwać karmienie piersią. Ozawade przenika do mleka u zwierząt.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjent może odczuwać senność lub mieć zmniejszoną zdolności koncentracji. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania czynności wymagających uwagi, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent nie ma pewności, w jaki sposób lek wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów.

3. Jak przyjmować lek Ozawade

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od dawki 4,5 mg raz na dobę, a następnie stopniowo zwiększa się dawkę przez okres ponad trzech tygodni do najbardziej odpowiedniej dawki. W dowolnym czasie, lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawkę, w zależności od skuteczności leku i tolerancji pacjenta na lek. Maksymalna dawka dobową wynosi 36 mg.

Działanie leku pacjent może zacząć odczuwać po kilku dniach stosowania, a maksymalną korzyść zwykle dopiero po kilku tygodniach.

Nie należy samodzielnie zmieniać dawki leku Ozawade. Jakakolwiek zmiana dawkowania musi zostać zalecona i być monitorowana przez lekarza.

W przypadku dawki 4,5 mg należy zażyć jedną tabletkę 4,5 mg.

W przypadku dawki 9 mg należy zażyć dwie tabletki 4,5 mg.

W przypadku dawki 18 mg należy zażyć jedną tabletkę 18 mg.

W przypadku dawki 36 mg należy zażyć dwie tabletki 18 mg.

Lek Ozawade należy przyjmować doustnie raz na dobę, rano, podczas śniadania.

Nie należy przyjmować leku Ozawade po południu, ponieważ może on spowodować problemy ze snem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ozawade

W razie przyjęcia zbyt wielu tabletek leku Ozawade, należy skontaktować się z najbliższym oddziałem ratunkowym szpitala lub natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Pacjent może odczuwać ból głowy, ból brzucha, nudności lub rozdrażnienie. Pacjent może mieć również problemy ze snem. Należy wziąć ze sobą do lekarza tę ulotkę oraz wszystkie pozostałe tabletki.

Pominięcie przyjęcia leku Ozawade

W razie pominięcia dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Ozawade

Lek Ozawade należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz. Nie należy samodzielnie przerwać przyjmowania leku Ozawade.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane występujące często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- Bóle głowy
- Trudności w zasypianiu, problemy ze snem, lęk
- Uczucie „wirowania” (zawroty głowy)
- Nudności, dyskomfort w jamie brzusznej (brzuchu)

Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie), opryszczka
- Zmiany w wynikach badań dotyczących krwawienia, nieprawidłowe parametry krwi związane z czynnością wątroby, podwyższone ciśnienie krwi, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi
- Nietolerancja alkoholu, zwiększony apetyt, małe stężenie cukru we krwi, zmiana masy ciała
- Drażliwość, stan splątania, strach, ataki paniki, zmienione lub zwiększone zainteresowanie seksualne, depresja, podenerwowanie
- Utrata równowagi, zaburzenia rytmu snu, zaburzenia smaku, nagłe i nieprzewidywalne fazy ruchliwości i bezruchu, migrena, paraliż senny, utrata zdolności do wykonywania czynności fizycznych
- Obrzęk powieki, suche oko, błyski światła lub mroczki w polu widzenia
- Dzwonienie lub brzęczenie w uchu
- Nieregularny rytm serca, kołatanie serca, szybkie tętno, nieprawidłowe tętno
- Uderzenia gorąca, wysokie ciśnienie krwi, nagły wzrost ciśnienia krwi
- Ziewanie, kaszel, trudności w oddychaniu w nocy
- Biegunka, zaparcia, suchość w ustach, zaburzenia przewodu pokarmowego, zapalenie przewodu pokarmowego, odbarwienie kału, cuchnący oddech, wzdęcia, krwawienia z odbytu, nadmierne wydzielanie śliny
- Wykwity skórne, świąd na twarzy, zaczerwienienie skóry, zimne poty, nadmierne pocenie się, pocenie się w nocy, nadmierna wrażliwość skóry na światło słoneczne
- Dyskomfort rąk i nóg, skurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów, bóle ścięgien
- Częste oddawanie moczu
- Ból i dyskomfort, zmęczenie (znużenie), uczucie gorąca, uczucie pragnienia, obrzęk nóg lub rąk

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można

zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ozawade

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ozawade

Substancją czynną leku jest pitolisant.

Tabletka Ozawade 4,5 mg

Każda tabletka zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 4,45 mg pitolisantu.

Tabletka Ozawade 18 mg

Każda tabletka zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 17,8 mg pitolisantu.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, talk, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350.

Jak wygląda lek Ozawade i co zawiera opakowanie

Ozawade 4,5 mg ma postać białej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej o średnicy 3,7 mm oznaczonej liczbą „5” po jednej stronie.

Ozawade 18 mg ma postać białej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej o średnicy 7,5 mm oznaczonej liczbą „20” po jednej stronie.

Lek Ozawade jest dostępny w butelce zawierającej 30 lub 90 tabletek.

Ozawade 4,5 mg: dostępny w opakowaniach zawierających 1 butelkę po 30 tabletek lub 1 butelkę po 90 tabletek.

Ozawade 18 mg: dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 butelkę po 30 tabletek lub 1 butelkę po 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paryż
Francja

Wytwórca

Ozawade 18 mg
Inpharmasci
ZI nr 2 de Prouvy-Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Francja

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Bioprojet Benelux NV
088 34 34 100
info@bioprojet.nl

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Bioprojet Pharma
0033 (0) 1 47 03 66 33

Polska

Bioprojet Pharma
0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Francja

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Hrvatska

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Ireland

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Ísland

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Italia

Bioprojet Italia srl

+39 02 84254830

info@bioprojet.it

Κύπρος

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Latvija

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

contact@bioprojet.com

Portugal

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

România

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Slovenija

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Slovenská republika

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Suomi/Finland

Bioprojet Pharma

0033 (0) 1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Sverige

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.