

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ozawade 4,5 mg filmovertrukne tabletter

Ozawade 18 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ozawade 4,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder pitolisant-hydrochlorid, svarende til 4,45 mg pitolisant.

Ozawade 18 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder pitolisant-hydrochlorid, svarende til 17,8 mg pitolisant.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Ozawade 4,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks filmovertrukket tablet, diameter 3,7 mm, mærket med "5" på den ene side.

Ozawade 18 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks filmovertrukket tablet, diameter 7,5 mm, mærket med "20" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ozawade er indiceret til at forbedre vågenhed og reducere overdreven søvnighed i dagtimerne (EDS) hos voksne patienter med obstruktiv søvnapnø (OSA), hvis EDS ikke er blevet behandlet tilfredsstillende ved, eller som ikke har tolereret primær OSA-behandling, såsom kontinuerligt positivt luftvejstryk (CPAP).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres af en sundhedsperson, der har erfaring med behandling af OSA og kardiovaskulær risiko. OSA-sygdom bør revurderes årligt.

Ozawade er ikke en behandling for den underliggende luftvejsobstruktion hos patienter med OSA. Primær OSA-behandling skal opretholdes eller periodisk genopfordres hos patienter, der ikke tåler primær OSA-behandling.

Dosering

Pitolisant bør anvendes på den laveste effektive dosis, afhængigt af patientens respons og tolerance, ifølge et optitreringskema, uden at overskride en dosis på 18 mg/dag:

- Uge 1: indledende dosis på 4,5 mg (én 4,5 mg tablet) per dag.
- Uge 2: dosis kan øges til 9 mg (to 4,5 mg tabletter) per dag.
- Uge 3: dosis kan øges til 18 mg (én 18 mg tablet) per dag eller sænkes til 4,5 mg (én 4,5 mg tablet) per dag.

Dosis kan reduceres (ned til 4,5 mg per dag) eller øges (op til 18 mg per dag) når som helst i overensstemmelse med lægens vurdering og patientens respons.

Den totale daglige dosis bør administreres som en enkelt dosis om morgenen under morgenmaden.

Opretholdelse af virkning

Da data om langsigtet virkning er begrænsede (se pkt. 5.1), skal den fortsatte virkning af behandlingen evalueres løbende af lægen.

Særlige populationer

Ældre

Der findes begrænsede data om ældre. Derfor bør doseringen justeres i henhold til deres individuelle respons og tolerance.

Søvnløshed er rapporteret i højere grad hos ældre, og dosis bør justeres i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) bør titreringsperioden være to ugers op-titreringstrin i stedet for ét efter påbegyndt behandling på grund af forventet længere halveringstid og højere eksponering, og en dosisjustering hos patienter med moderat nedsat leverfunktion kan i sidste ende overvejes afhængigt af individuelt respons og tolerance (se pkt. 5.2).

Pitolisant er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af Ozawade i den pædiatriske population ved obstruktiv søvnapnø (OSA).

CYP2D6-metaboliseringsfænotype (hvis kendt)

Sammenlignet med patienter med høj metabolisering af CYP2D6 observeres højere systemisk eksponering (op til 3 gange) hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6, og der observeres lavere eksponering (0,8 gange) hos patienter med ultrahurtig metabolisering af CYP2D6. Der observeres ingen forskelle i systemisk eksponering mellem patienter med høj metabolisering af CYP2D6 og patienter med mellemstor metabolisering af CYP2D6.

I optitreringsskemaet skal dosisforøgelsen tage højde for den højere eksponering hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6, og en dosisjustering hos patienter med kendt dårlig CYP2D6-metaboliseringsgenotype kan overvejes afhængigt af individuel respons og tolerance (se pkt. 5.2). Desuden kan der i øjeblikket ikke gives nogen dosisbefaling for patienter med ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, der tager en CYP3A-induktor, fordi PK i øjeblikket er ukendt i denne subpopulation.

Administration

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykkiske lidelser

Pitolisant bør administreres med forsigtighed hos patienter med tidligere psykiatriske lidelser såsom svær angst eller svær depression med risiko for selvmordstanker. Selvmordstanker er rapporteret hos patienter med psykiatrisk historik behandlet med pitolisant.

Nedsat leverfunktion

Pitolisant bør administreres med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B), og dosisplanen bør tilpasses i henhold til pkt. 4.2.

Mave-tarmkanalen

Sygdomme i mave-tarm-kanalen er blevet rapporteret som reaktion med pitolisant. Derfor bør det administreres med forsigtighed hos patienter med syrerelaterede sygdomme i mave-tarm-kanalen (se pkt. 4.8) eller ved samtidig administration med gastriske irriteranter såsom kortikosteroider eller NSAID (se pkt. 4.5).

Ernæring

Pitolisant bør administreres med forsigtighed hos patienter med svær overvægt eller svær anoreksi (se pkt. 4.8). I tilfælde af betydelig vægtændring, bør behandlingen reevalueres af lægen.

Hjerte

I to dedikerede QT-studier inducerede supratherapeutiske doser af pitolisant (6-12 gange den terapeutiske dosis, som er 108 mg til 216 mg) mild til moderat forlængelse af QTc-intervallet (10-13 ms). Patienter med hjertesygdom, hypertension, risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), og som er co-medicinerede med andre QT-forlængende lægemidler, eller vides at øge risikoen for repolarisationslidelser, eller er co-medicinerede med lægemidler, der øger pitolisants C_{max} og AUC-forhold væsentligt (se pkt. 4.5), eller patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4) skal nøje overvåges (se pkt. 4.5).

Epilepsi

Der blev rapporteret kramper ved høje doser i dyremodeller (se pkt. 5.3). I kliniske studier blev én epilepsiforværring rapporteret hos en epilepsipatient. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svær epilepsi.

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandlingen og mindst op til 21 dage efter behandlingsophør (baseret på halveringstiden for pitolisant/metabolitter). Pitolisant kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler. Derfor bør en alternativ metode til effektiv prævention anvendes, hvis den kvindelige patient anvender hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.5 og 4.6).

Interaktioner mellem lægemidler

Kombinationen af pitolisant med substrater af CYP3A4, som har en smal terapeutisk margin, bør undgås (se pkt. 4.5).

Narkotikamisbrug, reboundeffekt

I en specifik undersøgelse viste pitolisant intet eller meget lavt signal, der tyder på misbrug ved den aktuelle terapeutiske dosis på 36 mg og ved doser op til 216 mg; derfor er potentialet for stofmisbrug eller rekreativt stofmisbrug med pitolisant meget lavt.

Ingen reboundeffekt blev rapporteret under de kliniske studier. Dog bør behandlingsophør overvåges.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Antidepressiva

Tri- eller tetracykliske antidepressiva med antihistaminske H1-receptoregenskaber (f.eks. imipramin, clomipramin, mirtazapin) kan svække virkningen af pitolisant, fordi de kan nedsætte virkningen af endogent histamin, der frigives i hjernen som følge af behandlingen, og der bør anvendes et alternativ.

Antihistaminer

Antihistaminer (H1-receptorantagonister), der krydser blod-hjerne-barrieren (f.eks. pheniraminmaleat, chlorpheniramin, diphenhydramin, promethazin, mepyramin, doxylamin), kan svække virkningen af pitolisant, og der bør anvendes et alternativ.

QT-forlængende stoffer eller kendt for at øge risikoen for repolarisationsforstyrrelser (f.eks. haloperidol, risperidon, erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, loratadin, sildenafil)

Kombination med pitolisant bør ske under nøje overvågning (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaktioner

Hos patienter med mellemstor, høj (normal) eller ultrahurtig metabolisering af CYP2D6 er CYP2D6 det primære enzym, der er involveret i biotransformationen af pitolisant, og CYP3A er involveret i mindre grad. Hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6 eller patienter med mellemstor, høj eller ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, som tager CYP3A-induktorer, er CYP3A signifikant involveret i biotransformationen af pitolisant, og CYP2D6 er involveret i mindre grad.

Lægemidler, der påvirker metaboliseringen af pitolisant

- CYP2D6-hæmmere

CYP2D6-hæmmere vil højst sandsynligt have en effekt på pitolisants farmakokinetik hos patienter med mellemstor, høj metabolisering eller ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, som ikke tager CYP3A-induktorer, men ikke hos patienter med dårlig metabolisering eller mellemliggende, høj metabolisering af CYP2D6 eller ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, som tager CYP3A-inducere. En dosisjustering under kombinationen kan eventuelt komme i betragtning afhængigt af individuelt respons og tolerance.

Samtidig administration af pitolisant og paroxetin øger signifikant pitolisants gennemsnitlige C_{max} og AUC_{0-72h} -forhold henholdsvis ca. 1,5 gange og 2 gange. I betragtning af stigningen i pitolisanteksponering til det dobbelte bør samtidig administration af CYP2D6-hæmmere (f.eks. paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin, bupropion, quinidin, terbinafin, cinacalcet) ske med forsigtighed.

- Enzyminduktorer

CYP3A-induktorer vil sandsynligvis have en effekt på farmakokinetikken af pitolisant hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6 og patienter med ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, og deres virkning i disse populationer er i øjeblikket ukendt. En klinisk monitorering bør foretages, når begge aktive stoffer kombineres, og dosis justeres eventuelt under kombinationen og en uge efter behandlingen med induktoren.

Samtidig administration af pitolisant med rifampicin i flere doser nedsætter signifikant pitolisants gennemsnitlige C_{max} og AUC-forhold henholdsvis ca. 0,6 gange og 0,5 gange. Derfor bør samtidig

administration af pitolisant og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin) ske med forsigtighed. På grund af den stærke CYP3A4-inducerende effekt, bør der udvises forsigtighed med perikum ved samtidig indtagelse med pitolisant.

- CYP3A4-hæmmere

CYP3A-hæmmere vil sandsynligvis have en effekt på farmakokinetikken af pitolisant hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6, og deres virkning i denne population er i øjeblikket ukendt. Kombinationen af pitolisant med grapefrugtjuice og itraconazol blev evalueret hos raske frivillige. Ingen klinisk relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion blev påvist med nogen af disse kombinationer. Baseret på biotransformationsprocessen skal der dog udvises forsigtighed hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6 på grund af et betydeligt fald i clearance og en stigning i eksponeringen.

- Andet

I et klinisk studie med flere doser nedsætter kombinationen af pitolisant og probenecid pitolisants AUC med ca. 0,7 gange. Den underliggende mekanisme er ukendt. En dosisjustering under kombinationen kan eventuelt komme i betragtning afhængigt af individuelt respons og tolerance.

Lægemidler, hvis metabolisering eventuelt kan påvirkes af pitolisant

- CYP3A4- og CYP2B6-substrater

En klinisk induktionsundersøgelse viste, at pitolisant er en svag induktor af CYP3A (0,2-dobbelt reduktion af midazolam-eksponeringen). Derfor bør kombinationen af pitolisant med substrater af CYP3A4, og som har en snæver terapeutisk margin (f.eks. immunsupprimerende lægemidler, docetaxel, kinaseinhibitorer, cisaprid, pimoqid, halofantrin), undgås (se pkt. 4.4). Med andre substrater af CYP3A4, CYP2C (f.eks. repaglinid, phenytoin, warfarin), P-gp (f.eks. dabigatran, digoxin) og UGT (f.eks. morfin, paracetamol, irinotecan) skal der udvises forsigtighed, og deres virkning bør overvåges klinisk.

Pitolisant kan nedsætte eksponeringen for orale svangerskabsforebyggende midler, og der bør anvendes en yderligere pålidelig svangerskabsforebyggende metode (se pkt. 4.6).

- Substrater af OCT1

Pitolisant kan være en klinisk relevant hæmmer af OCT1 baseret på in vitro-data, og en klinisk relevant interaktion kan forekomme med OCT1-substrater (f.eks. metformin).

Selvom den kliniske relevans af denne virkning ikke er etableret, tilrådes forsigtighed, når pitolisant administreres med et substrat af OCT1 (f.eks. metformin (biguanider)) (se pkt. 5.2).

- Andet

Kombinationen af pitolisant med modafinil eller natriumoxybat blev evalueret hos raske frivillige ved terapeutiske doser. Ingen klinisk relevant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion blev påvist, hverken med modafinil eller med natriumoxybat, og dosisjustering er ikke nødvendig, når pitolisant administreres sammen med de nuværende behandlinger af OSA-symptomer.

Pitolisant nedsætter eksponeringen for olanzapin med 0,3 gange.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende effektiv prævention under behandlingen og mindst op til 21 dage efter behandlingsophør (baseret på halveringstiden for pitolisant/metabolitter). Pitolisant/metabolitter kan nedsætte hormonelle præventionsmidlers virkning. Derfor bør en alternativ metode til effektiv prævention anvendes, hvis kvinden anvender hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data for anvendelse af pitolisant hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, herunder teratogenicitet. Hos rotter viste pitolisant/metabolitter at passere placenta (se pkt. 5.3).

Pitolisant bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Dyrestudier har vist udskillelse af pitolisant/metabolitter i mælk. Derfor er amning kontraindiceret under behandling med pitolisant (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier har vist effekter på sædparametre uden en betydelig indvirkning på reproduktionen hos hanner og reduktion af procentdelen af levende fostre i behandlede hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Pitolisant har en svag indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter med unormal søvntrang, som tager pitolisant, bør oplyses om, at deres niveau af vågenhed muligvis ikke vender tilbage til normal. Patienter med overdreven søvntrang i dagtimerne, herunder dem, som tager pitolisant, bør jævnlige revurderes for deres grad af søvnighed og eventuelt rådes til at undgå kørsel eller anden potentielt farlig aktivitet.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er hovedpine 12,4 %, søvnløshed (alle typer) 8,9 %, kvalme 3,3 %, angst 2,2 %, mavesmerter 2,8 %, svimmelhed 1,7 % og diarré 1 %.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med pitolisant under kliniske studier og er angivet nedenfor som MedDRA foretrukken term efter organklasse og hyppighed; hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$); inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed:

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme			Herpes zoster Viral øvre luftvejsinfektion
Blod og lymfesystem			Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet kolesterol i blodet Forhøjet blodtryk Forhøjet niveau af triglycerider i blodet Forhøjede leverenzymmer Forhøjet transaminase
Metabolisme og ernæring			Alkoholintolerance

			Øget appetit Hypoglykæmi Vægttab Vægtøgning
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed (alle typer) Angstlidelser Søvnforstyrrelser	Forvirrende ophidselse Nedtrykthed Følelsesmæssig labilitet Frygt Irritabilitet Nervøsitetsforstyrrelser Libidoforstyrrelser Panikreaktion Tilbagetrækningsyndrom
Nervesystemet	Hovedpine		Søvnforstyrrelse i døgnrytmen Svimmelhed Dysgeusi Psykomotorisk hyperaktivitet Migræne Søvnlammelse Hypotonia
Øjne			Tørre øjne Fotopsi
Øre og labyrint		Vertigo	Tinnitus
Hjerte			Atrioventrikulær blok første grad Hjertebanken Takykardi Ventrikulære ekstrasystoler Elektrokardiogram QT forlænget Forøget puls
Vaskulære sygdomme		Hypertension	Hedetur
Luftveje, thorax og mediastinum			Gaben Hoste Natlig dyspnø
Mave-tarm-kanalen		Kvalme/opkastning Mavesmerter og - ubehag Diarré	Forstoppelse Mundtørhed Enterocolitis Misfarvet afføring Mave-tarmkanalen Dårlig ånde Flatulens Rektal blødning Spythypersekretion
Hud og subkutane væv			Udslæt Hyperhidrose Kløe Erytem Koldsved Nattesved Soldermatitis

Knogler, led, muskler og bindevæv			Ubehag i ekstremiteter Muskelspasmer Myalgi Artralgi Tendonitis
Nyrer og urinveje			Pollakisuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Smerter og ubehag	Asteni Pyreksi Tørst

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hovedpine og søvnløshed

Under kliniske studier med OSA-indikation er episoder med hovedpine og søvnløshed blevet rapporteret (12,4 % og 8,9 %) oftere hos kvinder (hovedpine og søvnløshed) og hos ældre (søvnløshed) patienter. De fleste af disse bivirkninger var milde til moderate (se pkt. 4.2). Dosering skal justeres i overensstemmelse hermed.

Mave-tarm-kanalen

Sygdomme i mave-tarm-kanalen, formodentlig forårsaget af hyperaciditet, er blevet rapporteret i kliniske studier hos 3,5 % af de patienter, der modtog pitolisant. Der rapporteres en højere hyppighed af kvalme hos kvinder. Disse virkninger var for det meste milde til moderate. Hvis de vedvarer, kan en korregerende behandling med protonpump hæmmer indledes.

Patienter med lavt/normalt BMI (<25)

Hovedpine, søvnløshed, kvalme og angst er rapporteret med højere hyppighed hos patienter med lavt/normalt BMI. Dosering skal justeres i overensstemmelse hermed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på pitolisant-overdosering kan omfatte hovedpine, søvnløshed, irritabilitet, kvalme og mavesmerter.

Håndtering

I tilfælde af overdosering anbefales hospitalsindlæggelse og overvågning af de vitale funktioner. Der findes ikke nogen klart identificeret antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre nervesystemlægemidler, ATC-kode: N07XX11.

Virkningsmekanisme

Pitolisant er en oralt aktiv histamin H3-receptorantagonist/invers antagonist, som via blokering af histamin-autoreceptorer øger aktiviteten for histaminerger neuroner i hjernen, et større arousalsystem med udbredte forgreninger til hele hjernen. Pitolisant modulerer også forskellige neurotransmittersystemer og øger frigivelse af acetylcholin, noradrenalin og dopamin i hjernen.

Klinisk virkning

Virkingen af pitolisant ved behandling af overdreven søvnighed i dagtimerne (EDS) hos patienter med obstruktiv søvnåbne (OSA) er blevet undersøgt i to centrale kliniske studier: HAROSA I og HAROSA II.

HAROSA I undersøgte virkningsgraden og sikkerheden af pitolisant ved behandling af overdreven søvnighed i dagtimerne hos patienter med obstruktiv søvnåbnesyndrom (OSA), som blev behandlet med kontinuerligt positivt luftvejstryk (CPAP), men stadig klagede over overdreven søvnighed i dagtimerne (EDS). Dette var en prospektiv, randomiseret, dobbeltblindet multicenterundersøgelse af pitolisant versus placebo med en 12-ugers dobbeltblind fase. 244 patienter blev analyseret (183 pitolisant, 61 placebo), 83 % mænd, 53 år i gennemsnit, 12 % over 65 år. Patienterne havde overdreven søvnighed i dagtimerne (en Epworth Sleepiness Scale [ESS]-score større end eller lig med 12) og modtog nCPAP-behandling i en periode på mindst 3 måneder og klagede stadig over overdreven søvnighed i dagtimerne på trods af de bestræbelser, der var gjort på forhånd for at opnå en effektiv nCPAP.

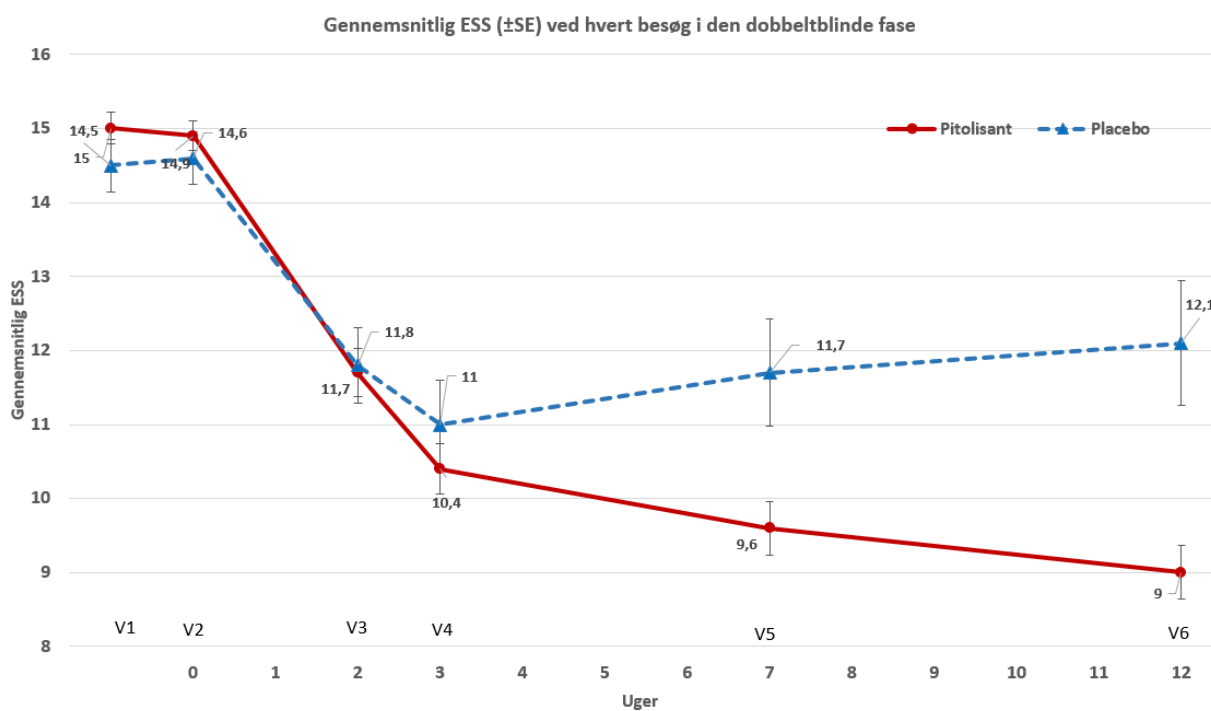
Den primære effektvariabel var ændringen i Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score mellem baseline og slutningen af behandlingen. I den dobbeltblinde fase var den maksimale ordinerede dosis 18 mg for 79,8 % af patienterne i den aktive behandlingsgruppe og for 88,5 % af patienterne i placebogruppen. Den maksimale dosis blev opnået efter en tre ugers titrering, som startede med 4,5 mg.

Efter 12 ugers DB-behandling blev der rapporteret om en signifikant forbedring af ESS med pitolisant sammenlignet med placebo (tabel 1).

Tabel 1: Oversigt over virkningsresultater efter 12 uger i HAROSA I

Parametre	Behandlingsgruppe (n)	Baselinescore (ved V2)	Endelig score (ved V6)	Ændring	Forskel fra placebo 95 % CI	P-værdi
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		

**Figur 1 Ændringer i Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score i P09-08-studie
Dobbelblind fase – ITT-population (N = 244)**



HAROSA II undersøgte virkningsgraden og sikkerheden af pitolisant ved behandling af overdreven søvnighed i dagtimerne hos patienter med obstruktivt søvnapnøsyndrom (OSA), som nægtede behandling med kontinuerligt positivt luftvejstryk (CPAP). Dette var en prospektiv, randomiseret, dobbeltblindet multicenterundersøgelse af pitolisant versus placebo med en 12-ugers dobbeltblind fase efterfulgt af en 40-ugers ublindt forlængelsesfase. 268 patienter blev analyseret (201 pitolisant, 67 placebo), 75 % mænd, 52 år i gennemsnit, 12 % over 65 år. Patienterne havde en Epworth Sleepiness Scale [ESS]-score større end eller lig med 12 og nægtede at blive behandlet med nCPAP-terapi og klagede stadig over overdreven søvnighed i dagtimerne.

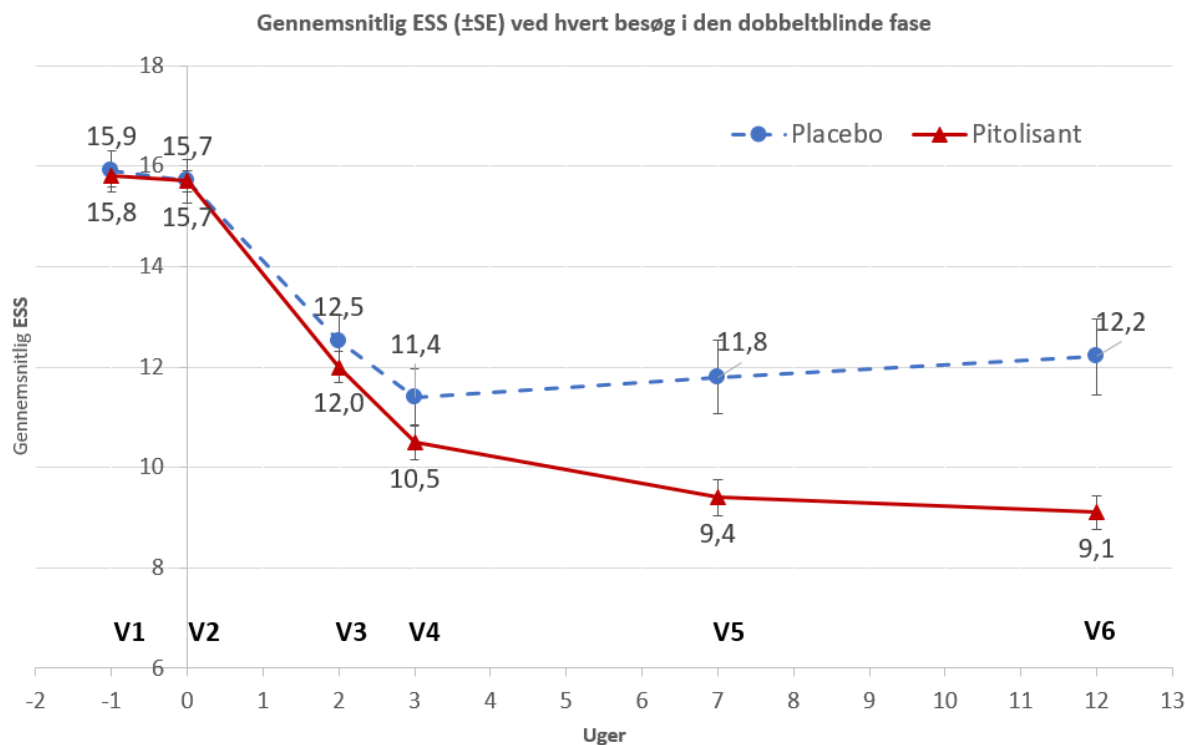
Den primære effektvariabel var ændringen i Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score mellem baseline og slutningen af behandlingen. I den dobbeltblinde fase var den maksimale ordinerede dosis 18 mg for 82,5 % af patienterne i den aktive behandlingsgruppe og for 86,6 % af patienterne i placebogruppen.

Efter 12 ugers DB-behandling blev der rapporteret om en signifikant forbedring af ESS med pitolisant sammenlignet med placebo (ANCOVA-model justeret for ESS og BMI ved V2 og forsøgscenter som tilfældig effekt) (Tabel 2).

Tabel 2: Oversigt over virkningsresultater efter 12 uger i HAROSA II

Parametre	Behandlingsgruppe (n)	Baselinescore (ved V2)	Endelig score (ved V6)	Ændring	Forskel fra placebo 95 % CI	P-værdi
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		

**Figur 2 Ændringer i Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score i P09-09-studie
Dobbeltblind fase – ITT-population (N = 268)**



I en udvidet analyse blev de to HAROSA-studier sammenlignet og kombineret, hvilket viste signifikante forbedringer med pitolisant sammenlignet med placebo på de vigtigste parametre (ESS, OSleR-test, Pichot-træthedsskala og CGI).

Tabel 3: Vigtigste virkningsresultater i samlet analyse HAROSA I – HAROSA II

	Gennemsnit	95 % CI	p
OSleR-test ⁽¹⁾	1,18	1,02, 1,35	P=0,022
Pichot-træthedsskala ⁽²⁾	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84, -0,47	P<0,001

- 1) gennemsnitligt forhold pitolisant/placebo
- 2) behandlingseffekt
- 3) forskel pitolisant-placebo

Ublindede data

Patienter, der deltog i den dobbeltblindede 12-ugers periode af HAROSA I- og HAROSA II-studie, kunne deltage i den 40 uger lange ublindede fase. Det primære mål for den ublindede fase var langvarig sikkerhed og virkning af pitolisant ved op til 18 mg/dag. Vedligeholdelse af effekten af pitolisant i EDS hos OSA-patienter er ikke fastslået i blinde, placebokontrollerede studie. I HAROSA I ophørte 1,5 % af patienterne med at deltage i studiet i den ublindede fase på grund af manglende virkning og 4,0 % på grund af bivirkninger. I HAROSA II ophørte 1,3 % af patienterne med at deltage i studiet i den ublindede fase på grund af manglende virkning og 2,5 % på grund af bivirkninger.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Ozawade i alle undergrupper af den pædiatriske population med obstruktiv søvnapnø (OSA) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksponeringen for pitolisant hos raske frivillige blev vurderet i studier med mere end 200 forsøgsdeltagere, der modtog doser af pitolisant i enkelt administration på op til 216 mg og med en varighed på op til 28 dage.

Absorption

Pitolisant absorberes godt og hurtigt med maksimal plasmakoncentration, der nås cirka tre timer efter administration. Ligevægtstilstanden (geometrisk gennemsnit, CV%) for C_{max} og AUC af den terapeutiske dosis (18 mg) er henholdsvis 35,5 ng/ml (59,2 %) og 378 ng x h/ml (86,3 %).

Efter gentagne administrationer opnås ligevægtstilstand efter 5-6 dages administration, der fører til et ca. fordoblet serumniveau. Interindividuel variation er temmelig høj (Geom CV% på 59,2 og 86,3 for henholdsvis for C_{max} og AUC_{0-24h}), nogle frivillige viser afvigende høj profil (uden toleranceproblemer).

Farmakokinetikken for pitolisant påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse.

Distribution

Pitolisant udviser høj serumproteinbinding (91,4-95,2 %) og viser omtrent ligelig fordeling mellem røde blodlegemer og plasma.

Pitolisant distribueres bredt med et tilsyneladende fordelingsvolumen på 5-10 l/kg.

Biotransformation

Metabolismen af pitolisant hos mennesker er velkarakteriseret og repræsenterer den vigtigste eliminationsvej. De vigtigste ikke-konjugerede metabolitter er spaltede former for pitolisant, der fører til inaktive større carboxylsyremetabolitter, hvoraf tre er vigtige og i mindre grad fem hydroxylerede/N-oxiderivater i flere positioner fundet i urin og serum. Ved at kombinere bidraget af enzym bestemt *in vitro* med eksponeringen af de vigtigste metabolitter, der er identificeret i massebalanstudiet, er det estimerede samlede bidrag af CYP-enzymet i pitolisantmetabolisme på 60 % for CYP2D6 og ~30 % for CYP3A4/3A5, når CYP2D6-fænotypen er høj metabolisering. Flere konjugerede metabolitter blev identificeret, hvoraf de væsentligste (inaktive) er to glycin-konjugater af carboxylsyremetabolitterne af pitolisant og et glucuronid af en ketonmetabolit af monohydroxydesatureret pitolisant.

Hæmning/induktion

På levermikrosomer hæmmer pitolisant og dets vigtigste metabolitter ikke signifikant aktivitetene for cytochromerne CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 eller CYP3A4 og for uridindiphosphat-glucuronosyltransferaseisoformerne UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 i en koncentration på op til 13,3 μ M, et betydeligt højere niveau end de niveauer, der er opnået med terapeutisk dosis. Pitolisant er en CYP2D6-inhibitor med moderat styrke ($IC_{50} = 2,6 \mu$ M). Baseret på *in vitro*-data kan pitolisant og dets vigtigste metabolitter inducere CYP3A4 og CYP2B6 ved terapeutiske koncentrationer og ved ekstrapolation, CYP2C, UGT'er og P-gp. Der blev udført et klinisk studie for at vurdere effekten af pitolisant på CYP3A4 og CYP2B6 ved anvendelse af midazolam og bupropion som henholdsvis et CYP3A4- og et CYP2B6-model-substrat. Pitolisant påvirker ikke farmakokinetikken af bupropion og er derfor ikke en CYP2B6- eller CYP1A2-induktor og bør betragtes som en borderline/svag induktor ved kliniske relevante koncentrationer.

In vitro-studier tyder på, at pitolisant hverken er et substrat eller en inhibitor for humant P-glycoprotein og brystkræftmodstandsprotein (BCRP). Pitolisant er ikke et substrat af OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant er ikke en signifikant hæmmer af OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MATE2K ved den testede koncentration. Pitolisant viser mere end 50 % hæmning af OCT1 (organisk kation transportør 1) ved 1,33 μ M, den ekstrapolerede IC_{50} for pitolisant er 0,795 μ M (se pkt. 4.5).

Elimination

Pitolisant har en plasmahalveringstid på 10-12 timer. Elimineringen sker primært via urinen (ca. 90 %) gennem farmakologisk inaktive-ikke-konjugerede og glycin- og glucuronidkonjugerede metabolitter. En lille brøkdelen (2,3 %) blev genfundet i fæces.

Linearitet/ikke-linearitet

En tværstudie af enkeltdosisdata viser, at pitolisanteksponeringer øges proportionalt med doser mellem 18 og 216 mg pitolisant, men lidt mere end dosisproportionalt over det kliniske dosisinterval på 4,5 til 18 mg.

Særlige populationer

Det er usandsynligt, at der er nogen klinisk relevante forskelle i PK af pitolisant på grund af køn. Pitolisant er ikke undersøgt i den overvægtige population med BMI >40 kg/m².

Ældre

Hos raske frivillige i alderen fra 68 til 80 år er pitolisant-farmakokinetikken ikke anderledes sammenlignet med yngre patienter (i alderen fra 18 til 45 år). I alderen over 80 år udviser kinetikken en mindre variation uden klinisk relevans. Der findes begrænsede data om ældre. Derfor bør doseringen justeres i henhold til deres leverstatus (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (trin 2 til 4 i henhold til den internationale klassifikation af kronisk nyresygdom, dvs. kreatininclearance mellem 15 og 89 ml/min.) havde C_{max} og AUC-tendens til at blive forøget med en faktor på 2,5 (se pkt. 4.2). Den underliggende mekanisme er ukendt.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) steg AUC med en faktor 1,4, mens C_{max} forblev uændret sammenlignet med normale, raske frivillige.

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) steg AUC med en faktor på 2,4, mens C_{max} forblev uændret (se afsnit 4.2). Pitolisant-farmakokinetik efter gentagen administration hos patienter med nedsat leverfunktion er endnu ikke blevet evalueret.

Race

Alle undersøgelser er hovedsageligt udført på kaukasiere (kaukasiere = 270; sorte = 38; asiater = 20; andre = 3). På grundlag af de data, som ansøgeren har fremlagt, ser eksponeringen ud til at være ens for de forskellige racer.

CYP2D6-fænotyper og CYP3A-polymorfisme

Eksponeringen for pitolisant var højere hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6 efter en enkelt dosis og ved ligevægtstilstand; C_{max} og AUC_(0-tau) var ca. 2,7 gange og 3,2 gange større på dag 1 og 2,1 gange og 2,4 gange på dag 7. Halveringstiden for pitolisant i serum var længere hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6 sammenlignet med patienterne med høj metabolisering af CYP2D6.

Hos patienter med mellemstor, høj (normal) eller ultrahurtig metabolisering af CYP2D6 er CYP2D6 det primære enzym, der er involveret i biotransformationen af pitolisant, og CYP3A er involveret i mindre grad. Det er usandsynligt, at genetiske polymorfier i CYP3A4 og CYP3A5 har en signifikant effekt på farmakokinetikken af pitolisant.

Hos disse patienter vil CYP2D6-hæmmere have en effekt på farmakokinetikken af pitolisant, ikke CYP3A-hæmmere. Hos patienter med ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, kan CYP3A-induktorer føre til en endnu hurtigere eliminering af pitolisant og lavere eksponeringer sammenlignet med de andre undergrupper. Dette kan resultere i eksponeringer under terapeutiske koncentrationer.

Hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6 eller patienter med mellemstor, høj eller ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, som tager CYP3A-induktorer, er CYP3A signifikant involveret i biotransformationen af pitolisant, og CYP2D6 er involveret i mindre grad. Kun under disse betingelser kan genetiske polymorfier i CYP3A4 og 3A5 have en signifikant effekt på farmakokinetikken af pitolisant.

Hos patienter med dårlig metabolisering af CYP2D6 vil CYP3A-hæmmere og -induktorer i meget mindre grad påvirke farmakokinetikken af pitolisant og CYP2D6-hæmmere. Hos patienter med mellemstor, høj eller ultrahurtig metabolisering af CYP2D6, som tager en CYP3A-induktor, vil en CYP3A-hæmmer føre til et fald i bidraget fra CYP3A til den samlede metabolisme. Eksponeringen svarer dog sandsynligvis til den hos patienter, der ikke tager en CYP3A-induktor. I denne

subpopulation er det således usandsynligt, at CYP3A-hæmning påvirker farmakokinetikken af pitolisant.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Hos rotter forekom forbigående reversible episoder med krampeanfald ved T_{max} , som muligvis kan tilskrives en rigelig forekomst af denne metabolit hos disse arter, men ikke hos mennesker. Hos aber blev der ved de højeste doser rapporteret forbigående CNS-relaterede kliniske symptomer, herunder opkastning, tremor og kramper. Ved de højeste doser hos rotter blev der fundet begrænsede histopatologiske ændringer i nogle organer (lever, duodenum, thymus, binyre og lunge).

Pitolisant blokerede hERG-kanalen med en IC_{50} -overskridende terapeutiske koncentration og inducerede en svag QTc-forlængelse hos hunde.

I prækliniske studier blev undersøgelser af tilbøjelighed til narkotikamisbrug og stofmisbrug udført på mus, rotter og aber. Ud fra undersøgelserne kunne der dog ikke konkluderes definitivt angående tolerance, afhængighed og selvadministration.

Pitolisant var hverken genotoksisk eller kræftfremkaldende.

Teratogen effekt af pitolisant blev observeret ved maternelle toksiske doser (teratogenicitetssikkerhedsmarginer 7,3 hos rotter og 2,6 hos kaniner). Ved høje doser inducerede pitolisant abnormiteter i sædmorfologi og nedsat motilitet uden signifikant indvirkning på fertilitetsindekser hos hanrotter, og det sænkede procentdelen af levende conceptus og øget postimplantationstab hos hunrotter (sikkerhedsmargin på 2,3). Det forårsagede en forsinkelse i postnatal udvikling (sikkerhedsmargin på 2,3).

Pitolisant/metabolitter viste sig at krydse placentabarrieren og udskilles i modermælk hos dyr.

Juvenile toksicitetsstudier

Juvenile toksicitetsstudier af rotter viste, at administrationen af høje doser pitolisant inducerede en dosisrelateret dødelighed og episoder med krampeanfald, der muligvis kan henføres til en rigelig forekomst af denne metabolit hos rotter, men ikke hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Crospovidon type A (E 1202)
Talcum (E 553b)
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica (E 551)

Tabletovertræk

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talcum (E 553b)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flaske med højdensitetspolyethylen (HDPE) med et anbrudsindikerende, børnesikret, polypropylenskruelåg, der er forsynet med tørremiddel (silicagel).

Ozawade 4,5 mg

Fås i pakninger med 1 flaske med 30 tabletter eller 1 flaske med 90 tabletter.

Ozawade 18 mg

Fås i pakninger med 1 flaske med 30 tabletter eller 1 flaske med 90 tabletter.

Alle pakningsstørrelser markedsføres muligvis ikke.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E), DER ER ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE, DER ER ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se Bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-liste), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særligt som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ozawade 4,5 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder pitolisanthydrochlorid svarende til 4,45 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ozawade 4,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ozawade 4,5 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

BN

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 tabletter
90 tabletter

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ozawade 18 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder pitolisanthydrochlorid svarende til 17,8 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ozawade 18 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ozawade 18 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

BN

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 tabletter
90 tabletter

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ozawade 4,5 mg filmovertrukne tabletter

Ozawade 18 mg filmovertrukne tabletter
pitolisant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Den kan være skadelig for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ozawade
3. Sådan skal du tage Ozawade
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ozawade er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof pitolisant.

Ozawade bruges til voksne med obstruktiv søvnapnø til behandling af overdreven søvnighed i dagtimerne. Det bruges, når søvnighed opstår trods behandling med kontinuerligt positivt luftvejstryk (*continuous positive airway pressure* - CPAP), eller hos patienter, der ikke har tolereret CPAP.

Obstruktiv søvnapnø (OSA) er en tilstand, der får dig til at stoppe med at trække vejret i mindst 10 sekunder under søvn. Dette kan føre til overdreven søvnighed i dagtimerne og en tendens til pludselig at falde i søvn i u hensigtsmæssige situationer (søvnanfald).

Det aktive stof, pitolisant, virker på receptorer på celler i hjernen, der er involveret i at stimulere årvågenhed. Dette medvirker til at reducere søvnighed og træthed i dagtimerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ozawade

Tag ikke Ozawade

- hvis du er allergisk over for pitolisant eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6).
- hvis du har alvorlige leverproblemer, da pitolisant normalt nedbrydes i leveren, og høje koncentrationer kan opbygges hos patienter, hvis leverfunktion er kraftigt nedsat.
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Ozawade, hvis noget af det følgende gælder for dig:

- Du nogensinde har lidt af angst eller depression med selvmordstanker.
- Du har leverproblemer, da din dosis måske skal justeres.
- Du har mavesår, eller du tager medicin, der kan irritere din mave, såsom lægemidler, der reducerer betændelse, da der kan opstå mavegener med Ozawade.

- Du er meget overvægtig eller undervægtig, da din vægt kan stige eller falde, mens du tager Ozawade.
- Du har hjerteproblemer. Det er nødvendigt, at din læge regelmæssigt kontrollerer dig, mens du tager Ozawade.
- Du har svær epilepsi.

Hvis noget af dette gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Ozawade.

Ozawade erstatter ikke din primære OSA-behandling såsom CPAP. Du bør fortsætte med at bruge en sådan behandling sammen med Ozawade.

Børn og unge

Ozawade må ikke anvendes af børn eller unge.

Brug af anden medicin sammen med Ozawade

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Ozawade kan påvirke den måde, som anden medicin virker på, og anden medicin kan påvirke den måde, som Ozawade virker på. Din læge skal måske justere dine doser.

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- antidepressiva såsom clomipramin, duloxetin, fluoxetin, imipramin, mirtazapin, paroxetin og venlafaxin
- bupropion, brugt enten som et antidepressivt middel eller et hjælpemiddel til rygestop
- medicin til behandling af allergier kaldet antihistaminer, såsom pheniraminmaleat, chlorpheniramin, diphenhydramin, promethazin, mepyramin, doxylamin
- rifampicin, et antibiotikum, der anvendes til behandling af tuberkulose og visse andre infektioner
- epilepsilægemidler (for at forhindre anfald) såsom carbamazepin, phenobarbital og phenytoin
- hjertemedicin såsom digoxin og kinidin
- prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
- cinacalcet til behandling af sygdomme i biskjoldbruskkirtlen
- terbinafin til behandling af svampeinfektioner
- diabetesmedicin som metformin og repaglinid
- medicin til behandling af kræft såsom docetaxel og irinotecan
- cisaprid til behandling af gastrisk reflux (tilbageløb af maveindhold)
- pimozid til behandling af bestemte psykiske sygdomme
- halofantrin til behandling af malaria
- efavirenz, et antiviralt lægemiddel til behandling af hiv-infektion
- morfin til behandling af svære smerter
- paracetamol til behandling af smerter
- antikoagulerende medicin (medicin, der forhindrer blodpropper) såsom dabigatran og warfarin
- probenecid til behandling af urinsyreigt
- medicin til behandling af smerter, betændelse og feber, såsom acetylsalicylsyre, diclofenac, ibuprofen, meloxicam og naproxen
- hormonel prævention (svangerskabsforebyggende medicin), se også under 'Graviditet' nedenfor.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du må ikke tage Ozawade under graviditet, medmindre du og din læge beslutter, at du skal tage det. Der er ikke tilstrækkelig information til rådighed om risikoen ved at tage Ozawade under graviditet. Hvis du er kvinde, skal du bruge effektiv prævention under din behandling med Ozawade og i mindst 21 dage efter behandlingsophør. Da Ozawade kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler (svangerskabsforebyggende medicin), skal du anvende en anden effektiv præventionsmetode.

Amning

Du skal stoppe med at amme, når du begynder at tage Ozawade. Ozawade udskilles i mælk hos dyr.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig søvnig, eller din koncentrationsevne kan blive nedsat. Vær forsigtig med aktiviteter, der kræver opmærksomhed, såsom at køre bil og arbejde med maskiner. Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvordan din tilstand påvirker din evne til at køre.

3. Sådan skal du tage Ozawade

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Behandlingen startes normalt med en dosis på 4,5 mg en gang dagligt og øges gradvist over tre uger til den mest hensigtsmæssige dosis. På ethvert tidspunkt kan din læge øge eller nedsætte din dosis afhængigt af, hvor godt medicinen virker på dig, og hvor godt du tåler den. Den maksimale daglige dosis er 18 mg.

Der kan gå et par dage, før du føler, at medicinen begynder at virke, og det maksimale udbytte mærkes normalt efter et par uger.

Du må ikke ændre din Ozawade-dosis på egen hånd. Enhver ændring i doseringen skal ordineres og overvåges af din læge.

Ved en dosis på 4,5 mg skal du tage en 4,5 mg tablet.

Ved en dosis på 9 mg skal du tage to 4,5 mg tabletter.

Ved en dosis på 18 mg skal du tage en 18 mg tablet.

Tag Ozawade gennem munden en gang om dagen om morgenen sammen med din morgenmad.

Du må ikke tage en dosis Ozawade om eftermiddagen, da du så kan få svært ved at sove.

Hvis du har taget for mange Ozawade

Hvis du tager for mange Ozawade-tabletter, skal du kontakte den nærmeste skadestue eller fortælle din læge eller apotekspersonalet det med det samme. Du kan få hovedpine, mavesmerter, kvalme eller blive irriteret. Du kan også have svært ved at sove. Tag denne indlægsseddel og eventuelle resterende tabletter med dig.

Hvis du har glemt at tage Ozawade

Hvis du glemmer at tage din medicin, skal du tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Ozawade

Du skal fortsætte med at tage Ozawade, så længe som det er anvist af lægen. Du må ikke pludselig stoppe med at tage Ozawade på egen hånd.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnbesvær, søvnproblemer, ængstelse
- Følelse af at alting "snurrer rundt" (vertigo)
- Kvalme, ubehag i maven, diarré
- Smerter og ubehag

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Virusinfektion i de øvre luftveje (forkølelse), forkølelsessår
- Ændring i blødningsanalyser, unormale blodværdier relateret til leverfunktionen, forhøjet blodtryk, forhøjet kolesterolniveau i blodet
- Alkoholintolerance, øget appetit, lavt blodsukkerniveau, vægtændring
- Irritabilitet, forvirring, frygt, panikreaktion, ændret eller øget seksuel interesse, nedtryktthed, nervøsitet
- Nedsat balanceevne, problemer med søvnrytmen, nedsat smagssans, pludselige og uforudsigelige episoder med mobilitet og immobilitet, migræne, søvnlammelse, mistet evne til at udføre fysiske aktiviteter
- Tørre øjne, lysglimt eller pletter ("flyvende fluer") i synsfeltet
- Ringen eller summen i øret
- Uregelmæssig hjerterytme, hjertebanken, hurtig puls, unormal puls
- Hedeture
- Gaben, hoste, åndedrætsbesvær om natten
- Forstoppelse, mundtørhed, sygdomme i fordøjelseskanalen, betændelse i fordøjelseskanalen, misfarvning af afføring, dårlig ånde, luft i maven, blødning fra endetarmen, øget spytdannelse
- Hududslæt, kløe i ansigtet, rødme i huden, koldsved, overdreven svedtendens, nattesved, unormal høj følsomhed af huden over for sollys
- Ubegag i arme og ben, muskelkramper, muskelsmerter, ledsmerter, senesmerter
- Hyppig vandladning
- Træthed (udmattelse), følelse af varme, tørst

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ozawade indeholder:

Det aktive stof er pitolisant.

Ozawade 4,5 mg tablet

Hver tablet indeholder pitolisanthydrochlorid svarende til 4,45 mg pitolisant.

Ozawade 18 mg tablet

Hver tablet indeholder pitolisanthydrochlorid svarende til 17,8 mg pitolisant.

De øvrige indholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, talcum, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, poly(vinylalkohol), titandioxid, macrogol 3350.

Udseende og pakningsstørrelser

Ozawade 4,5 mg er en hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet på 3,7 mm, mærket med "5" på den ene side.

Ozawade 18 mg er en hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet på 7,5 mm, mærket med "20" på den ene side.

Ozawade fås i en flaske med 30 tabletter eller 90 tabletter.

Ozawade 4,5 mg: Fås i pakninger med 1 tabletbeholder med 30 tabletter eller pakninger med 1 tabletbeholder med 90 tabletter.

Ozawade 18 mg: Fås i pakninger med 1 tabletbeholder med 30 tabletter eller pakninger med 1 tabletbeholder med 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrig

Fremstiller

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Frankrig

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.