

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ozawade 4,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ozawade 18 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ozawade 4,5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κάθε δισκίο περιέχει pitolisant ως υδροχλωρικό άλας, ισοδύναμο με 4,45 mg pitolisant.

Ozawade 18 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Κάθε δισκίο περιέχει pitolisant ως υδροχλωρικό άλας, ισοδύναμο με 17,8 mg pitolisant.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Ozawade 4,5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 3,7 mm με τη σήμανση «5» στη μία πλευρά.

Ozawade 18 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 7,5 mm με τη σήμανση «20» στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ozawade ενδείκνυται για τη βελτίωση της εγρήγορσης και τη μείωση της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (EDS) σε ενήλικες ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ), η EDS των οποίων δεν έχει αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά με μια αρχική θεραπεία της ΑΥΑ ή δεν έχει γίνει ανεκτή, όπως η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από έναν επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της ΑΥΑ και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ΑΥΑ θα πρέπει να επανεκτιμάται κάθε χρόνο.

Το Ozawade δεν αποτελεί θεραπεία για την υποκείμενη απόφραξη των αεραγωγών σε ασθενείς με ΑΥΑ. Η κύρια θεραπεία για την ΑΥΑ θα πρέπει να διατηρείται ή να επαναχορηγείται σε ασθενείς που δεν ανέχονται την κύρια θεραπεία για την ΑΥΑ.

#### Δοσολογία

Το pitolisant πρέπει να χρησιμοποιείται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή του κάθε ασθενούς, ακολουθώντας ένα σχήμα σταδιακής αύξησης της δοσολογίας χωρίς να γίνεται υπέρβαση της δόσης των 18 mg/ημέρα:

- Εβδομάδα 1: αρχική δόση 4,5 mg (ένα δισκίο των 4,5 mg) ημερησίως.

- Εβδομάδα 2: η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 9 mg (δύο δισκία των 4,5 mg) ημερησίως.
- Εβδομάδα 3: η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 18 mg (ένα δισκίο των 18 mg) ημερησίως ή να μειωθεί σε 4,5 mg (ένα δισκίο των 4,5 mg) ημερησίως.

Η δόση μπορεί να μειωθεί (έως 4,5 mg ημερησίως το ελάχιστο) ή να αυξηθεί (έως 18 mg ημερησίως το μέγιστο) ανά πάσα στιγμή ανάλογα με την αξιολόγηση του ιατρού και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να χορηγείται ως μία εφάπαξ δόση το πρωί κατά τη διάρκεια του πρωινού.

#### *Διατήρηση αποτελεσματικότητας*

Επειδή τα δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1), η συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά από τον ιατρό.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε ηλικιωμένους. Επομένως, πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την ανταπόκριση και ανοχή του κάθε ασθενούς. Στους ηλικιωμένους έχει αναφερθεί υψηλότερο ποσοστό αϋπνίας και πρέπει να γίνεται ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.8).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), η περίοδος τιτλοποίησης θα πρέπει να είναι δύο εβδομάδες σταδιακής αύξησης της δοσολογίας αντί για μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας, λόγω της αναμενόμενης μεγαλύτερης διάρκειας ζωής και υψηλότερης έκθεσης, και μπορεί εν συνεχεία να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ανάλογα με την ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.2.) Το pitolisant αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Ozawade στον παιδιατρικό πληθυσμό στην Αποφρακτική Υπνική Απνοια (AYA).

##### *Φαινότυπος ατόμων με μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 (εάν είναι γνωστός)*

Σε σύγκριση με τα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, παρατηρείται υψηλότερη συστηματική έκθεση (έως και τριπλάσια) στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 και χαμηλότερη έκθεση (έως και 0,8 φορές) στα άτομα με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6. Δεν παρατηρούνται διαφορές στη συστηματική έκθεση μεταξύ των ατόμων με εκτενή και ενδιάμεση μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.

Στο σχήμα σταδιακής αύξησης της δοσολογίας, θα πρέπει για την προσαύξηση της δόσης να λαμβάνεται υπόψη η υψηλότερη έκθεση σε φτωχούς μεταβολίτες του CYP2D6 και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν γονότυπο μειωμένης μεταβολικής ικανότητας του CYP2D6 ανάλογα με την ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.2). Επιπλέον, δεν μπορεί επί του παρόντος να δοθεί σύσταση δόσης για τα άτομα με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 που λαμβάνουν επαγωγέα του CYP3A, επειδή η ΦΚ είναι επί του παρόντος άγνωστη σε αυτόν τον υποπληθυσμό.

#### Τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χρήση.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C).

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ψυχιατρικές διαταραχές

Το pitolisant πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών, όπως σοβαρό άγχος ή σοβαρή κατάθλιψη με κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού. Έχει αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών υπό θεραπεία με pitolisant.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το pitolisant πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) ενώ το δοσολογικό σχήμα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την παράγραφο 4.2.

#### Γαστρεντερικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί γαστρικές διαταραχές με το pitolisant, επομένως πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γαστρικές διαταραχές σχετιζόμενες με οξέα (βλ. παράγραφο 4.8) ή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με ουσίες που προκαλούν γαστρικό ερεθισμό όπως κορτικοστεροειδή ή ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Διατροφικές διαταραχές

Το pitolisant πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή παχυσαρκία ή σοβαρή ανορεξία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σημαντικής αλλαγής του βάρους, η θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται από τον ιατρό.

#### Καρδιακές διαταραχές

Σε δύο αποκλειστικές μελέτες για το διάστημα QT, δόσεις του pitolisant μεγαλύτερες από το θεραπευτικό εύρος (6-12 φορές μεγαλύτερες από τη θεραπευτική δόση, δηλ. 108 mg έως 216 mg) προκάλεσαν ήπια έως μέτρια παράταση του διαστήματος QTc (10-13 ms). Οι ασθενείς με καρδιοπάθεια, υπέρταση, με κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE), που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT ή που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών επαναπόλωσης, ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που αυξάνουν σημαντικά το C<sub>max</sub> και την αναλογία AUC του pitolisant (βλ. παράγραφο 4.5) ή ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Επιληψία

Έχουν αναφερθεί σπασμοί σε υψηλές δόσεις σε μοντέλα ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε ένα περιστατικό επιδείνωσης της επιληψίας σε έναν επιληπτικό ασθενή. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή στους ασθενείς με σοβαρή επιληψία.

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έως 21 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βάσει του χρόνου ημίσειας ζωής του pitolisant/των μεταβολιτών). Το pitolisant ενδεχομένως να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Επομένως, εάν η ασθενής χρησιμοποιεί ορμονικά αντισυλληπτικά, πρέπει να χρησιμοποιεί και μια εναλλακτική μέθοδο αποτελεσματικής αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5 και 4.6).

#### Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Ο συνδυασμός pitolisant με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό περιθώριο πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Κατάχρηση του φαρμάκου, φαινόμενο αναπήδησης

Σε μια ειδική μελέτη, το pitolisant έδειξε απουσία σήματος ή πολύ χαμηλό σήμα που υποδηλώνει κατάχρηση του φαρμάκου στην τρέχουσα θεραπευτική δόση των 36 mg και σε δόσεις έως 216 mg. Κατά συνέπεια, το δυναμικό κατάχρησης του φαρμάκου ή ψυχαγωγικής χρήσης φαρμάκου με το pitolisant είναι πολύ χαμηλό.

Δεν αναφέρθηκε κανένα φαινόμενο αναπήδησης (rebound) κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθείται.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### **Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις**

##### Αντικαταθλιπτικά

Τα τρικυκλικά ή τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά με ιδιότητες έναντι των υποδοχέων ισταμίνης H1 (π.χ. ιμιπραμίνη, χλωμιπραμίνη, μιρταζαπίνη) μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του pitolisant επειδή πιθανώς μειώνουν την επίδραση της ενδογενούς ισταμίνης που απελευθερώνεται στον εγκέφαλο από τη θεραπεία και πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φάρμακα.

##### Αντιισταμινικά

Τα αντιισταμινικά (ανταγωνιστές υποδοχέων H1) που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (π.χ. φαριραμίνη μηλεϊνική, χλωροφαιριραμίνη, διφαινυδραμίνη, προμεθαζίνη, μεπυραμίνη, δοξυλαμίνη) μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του pitolisant και πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φάρμακα.

Ουσίες που παρατείνουν το διάστημα QT ή που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών επαναπόλωσης (π.χ. αλοπεριδόλη, ρισπεριδόνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη, λοραταδίνη, σιλδεναφίλη)

Πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση όταν το pitolisant συνδυάζεται με άλλα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις**

Σε άτομα με ενδιάμεση, εκτενή (φυσιολογική) ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, το CYP2D6 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στον βιομετασχηματισμό του pitolisant, ενώ το CYP3A εμπλέκεται σε μικρότερο βαθμό. Σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 ή με ενδιάμεση, εκτενή ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 που λαμβάνουν επαγωγείς του CYP3A, το CYP3A εμπλέκεται σημαντικά στον βιομετασχηματισμό του pitolisant και το CYP2D6 εμπλέκεται σε μικρότερο βαθμό.

*Φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του pitolisant*

- Αναστολείς του CYP2D6

Οι αναστολείς του CYP2D6 πιθανότατα θα επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του pitolisant σε άτομα με ενδιάμεση, εκτενή ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 που δεν λαμβάνουν επαγωγείς του CYP3A, αλλά όχι σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 ή με ενδιάμεση, εκτενή μεταβολική ικανότητα ή με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 που λαμβάνουν επαγωγείς του CYP3A. Μπορεί εν συνέχεια να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας κατά τη διάρκεια χορήγησης του συνδυασμού ανάλογα με την ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς.

Η συγχορήγηση του pitolisant με παροξετίνη αυξάνει σημαντικά τη μέση  $C_{max}$  και την αναλογία  $AUC_{0-72h}$  του pitolisant κατά περίπου 1,5 και 2 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου του διπλασιασμού της έκθεσης στο pitolisant, η συγχορήγηση του με αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. παροξετίνη, φλουοξετίνη, βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη, βουπροπιόνη, κινιδίνη, τερβιναφίνη, σινακαλσέτη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

- Ενζυμικοί επαγωγείς

Οι επαγωγείς του CYP3A πιθανότατα θα επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του pitolisant σε άτομα με μειωμένη και υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 και η επίδρασή τους σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι επί του παρόντος άγνωστη. Θα πρέπει να πραγματοποιείται κλινική παρακολούθηση όταν συνδυάζονται οι δύο δραστικές ουσίες, και εν συνέχεια προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη διάρκεια χορήγησης του συνδυασμού και μία εβδομάδα μετά τη θεραπεία με επαγωγή.

Η συγχορήγηση του pitolisant με ριφαμπικίνη σε πολλαπλές δόσεις μειώνει σημαντικά τη μέση  $C_{max}$  και την αναλογία  $AUC$  του pitolisant κατά περίπου 0,6 και 0,5 φορές, αντίστοιχα. Επομένως, η συγχορήγηση pitolisant με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη) πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το υπερικό ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum Perforatum*) λαμβάνεται ταυτόχρονα με το pitolisant εξαιτίας της ισχυρής επίδρασης επαγωγής του CYP3A4 που ασκεί.

- Αναστολείς του CYP3A4

Οι αναστολείς του CYP3A4 πιθανότατα θα επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του pitolisant σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 και η επίδρασή τους σε αυτόν τον πληθυσμό είναι επί του παρόντος άγνωστη.

Ο συνδυασμός του pitolisant με χυμό γκρέιπφρουτ και ιτρακοναζόλη αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Δεν καταδείχθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα με οποιονδήποτε από αυτούς τους συνδυασμούς. Ωστόσο, με βάση την οδό βιομετασχηματισμού θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 λόγω σημαντικής μείωσης της κάθαρσης και αύξησης της έκθεσης.

- Άλλες

Σε μια κλινική μελέτη πολλαπλών δόσεων, ο συνδυασμός του pitolisant με προβενεσίδη μειώνει την  $AUC$  του pitolisant κατά περίπου 0,7 φορές. Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι άγνωστος. Μπορεί εν συνέχεια να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δοσολογίας κατά τη διάρκεια χορήγησης του συνδυασμού ανάλογα με την ανταπόκριση και την ανοχή του ασθενούς.

*Φάρμακα των οποίων το pitolisant μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό*

- Υποστρώματα CYP3A4 και CYP2B6

Μια κλινική μελέτη επαγωγής έδειξε ότι το pitolisant είναι ασθενής επαγωγέας του CYP3A (0,2 φορές μείωση της έκθεσης στη μιδαζολάμη). Επομένως, ο συνδυασμός του pitolisant με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό περιθώριο (π.χ. ανοσοκατασταλτικά, ντοσεταξέλη, αναστολείς κινάσης, σισαπρίδη, πιμοζίδη, αλοφάντρινη) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά τον συνδυασμό με άλλα υποστρώματα CYP3A4, CYP2C (π.χ. ρεπαγλινίδη, φαινοτοΐνη, βαρφαρίνη), P-gp (π.χ. δαμπιγκατράνη, διγοξίνη) και UGT (π.χ. μορφίνη, παρακεταμόλη, ιρινοτεκάνη), πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή με ταυτόχρονη παρακολούθηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Το pitolisant μπορεί να μειώσει την έκθεση σε από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά και πρέπει να χρησιμοποιείται μια άλλη αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6.).

- Υποστρώματα του OCT1

Το pitolisant μπορεί να είναι κλινικά σημαντικός αναστολέας του OCT1 με βάση in vitro δεδομένα και μπορεί να παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με υποστρώματα του OCT1 (π.χ. μετορφίνη).

Παρότι δεν έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του pitolisant με ένα υπόστρωμα του OCT1 (π.χ. μετορφίνη (διγουανίδια)) (βλ. παράγραφο 5.2).

- Άλλες

Ο συνδυασμός του pitolisant με μοδαφινίλη ή οξυβικό νάτριο αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές, σε θεραπευτικές δόσεις. Δεν καταδείχθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων με τη μοδαφινίλη ή το οξυβικό νάτριο και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του pitolisant με αυτές τις τρέχουσες θεραπείες των συμπτωμάτων της ΑΥΑ.

Το pitolisant μειώνει την έκθεση στην ολανζαπίνη κατά 0,3 φορές.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον έως 21 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βάσει του χρόνου ημίσειας ζωής του pitolisant/των μεταβολιτών). Το pitolisant/μεταβολίτες ενδεχομένως να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Επομένως, εάν η γυναίκα χρησιμοποιεί ορμονικά αντισυλληπτικά, πρέπει να χρησιμοποιεί και μια εναλλακτική μέθοδο αποτελεσματικής αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του pitolisant σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της τερατογένεσης. Σε αρουραίους, καταδείχθηκε ότι το pitolisant/οι μεταβολίτες διαπερνούν τον πλακούντα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το pitolisant δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το πιθανό όφελος υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

#### Θηλασμός

Μελέτη σε ζώα κατέδειξε ότι το pitolisant/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο γάλα. Επομένως, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη θεραπεία με pitolisant (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Γονιμότητα

Μελέτη σε ζώα κατέδειξε επιπτώσεις σε παραμέτρους του σπέρματος, χωρίς σημαντική επίδραση στην αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών ζώων και χωρίς μείωση του ποσοστού των ζωντανών εμβρύων στα θηλυκά ζώα που έλαβαν θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το pitolisant έχει μικρή επίδραση την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Οι ασθενείς με μη φυσιολογικά επίπεδα υπνηλίας που λαμβάνουν pitolisant θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το επίπεδο εγρήγορσής τους μπορεί να μην επανέλθει στο φυσιολογικό επίπεδο. Οι



ασθενείς με υπερβολική ημερήσια υπνηλία, συμπεριλαμβανομένων αυτών που λαμβάνουν pitolisant, πρέπει να επανεκτιμούνται τακτικά για τον βαθμό υπνηλίας τους και, εφόσον απαιτείται, πρέπει να τους συστήνεται να αποφεύγουν την οδήγηση ή οποιαδήποτε άλλη δυνητικά επικίνδυνη δραστηριότητα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία 12,4%, αϋπνία (όλοι οι τύποι) 8,9%, ναυτία 3,3%, άγχος 2,2%, κοιλιακό άλγος 2,8%, ίλιγγος 1,7% και διάρροια 1%.

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν με το pitolisant κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με τον προτιμώμενο όρο κατά MedDRA ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας:

	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>	<b>Όχι συχνές</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Έρπης ζωστήρας Ιογενής λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Χοληστερόλη αίματος αυξημένη Αρτηριακή πίεση αυξημένη Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Τρανσαμινάση αυξημένη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Δυσανεξία οινόπνευματος Αυξημένη όρεξη Υπογλυκαιμία Σωματικό βάρος μειωμένο Σωματικό βάρος αυξημένο
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία (όλοι οι τύποι) Αγχώδεις διαταραχές Διαταραχές ύπνου	Συγχυτική έγερση Καταθλιπτική διάθεση Φόβος Ευερεθιστότητα Διαταραχές νευρικότητας Διαταραχές της γενετήσιας ορμής Αντίδραση πανικού



			Σύνδρομο στέρησης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία		Διαταραχή του ημερήσιου ρυθμού του ύπνου Ζάλη Δυσγευσία Ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα Ημικρανία Παράλυση ύπνου Υποτονία
Οφθαλμικές διαταραχές			Ξηροφθαλμία Φωτογία
Διαταραχές του ωτός και του λαβύρινθου		Ίλιγγος	Εμβοή
Καρδιακές διαταραχές			Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία Κοιλιακές εκτακτοσυστολές Παράταση διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα Καρδιακός ρυθμός αυξημένος
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Εξάψεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			Χασμουρητό Βήχας Νυκτερινή δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία/έμετος Κοιλιακό άλγος και δυσφορία Διάρροια	Δυσκοιλιότητα Ξηροστομία Εντεροκολίτιδα Αποχρωματισμός κοπράνων Διαταραχές του γαστρεντερικού Κακοσμία στόματος Μετεωρισμός Πρωκτική αιμορραγία Υπερέκκριση σάλιου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα Υπερίδρωση Κνίδωση Ερύθημα Κρύος ιδρώτας

			Νυκτερινές εφιδρώσεις Φωτοδερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Δυσφορία άκρων Μυικοί σπασμοί Μυαλγία Αρθραλγία Τενοντίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Πολυουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πόνος και δυσφορία	Κακουχία Πυρεξία Δίψα

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Κεφαλαλγία και αϋπνία*

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών για την ένδειξη ΑΥΑ, επεισόδια κεφαλαλγίας και αϋπνίας (12,4% και 8,9%) αναφέρονται πιο συχνά σε γυναίκες (κεφαλαλγία και αϋπνία) και ηλικιωμένους (αϋπνία) ασθενείς. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας (βλ. παράγραφο 4.2). Πρέπει να γίνει ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας.

##### *Γαστρικές διαταραχές*

Έχουν αναφερθεί γαστρικές διαταραχές πιθανώς προκαλούμενες από υπεροξύτητα κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών στο 3,5% των ασθενών που λάμβαναν ritolisant. Στις γυναίκες αναφέρονται υψηλότερα ποσοστά ναυτίας. Αυτές οι επιδράσεις ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Εάν επιμένουν μπορεί να γίνει έναρξη διορθωτικής θεραπείας με αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

##### *Ασθενείς με χαμηλό/φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (<25)*

Έχουν αναφερθεί υψηλότερα ποσοστά κεφαλαλγίας, αϋπνίας, ναυτίας και άγχους σε ασθενείς με χαμηλό/φυσιολογικό ΔΜΣ. Πρέπει να γίνει ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας με ritolisant μπορεί να περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, αϋπνία, ευερεθιστότητα, ναυτία και κοιλιακό άλγος.

### Διαχείριση

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται νοσηλεία και παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών. Δεν έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια ένα αντίδοτο.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX11.

### Μηχανισμός δράσης

Το pitolisant είναι ένας από του στόματος λαμβανόμενος ενεργός ανταγωνιστής των H3 υποδοχέων ισταμίνης/αντίστροφος αγωνιστής, ο οποίος μέσω του αποκλεισμού των αυτο-υποδοχέων ισταμίνης ενισχύει τη δράση ισταμινεργικών νευρώνων του εγκεφάλου, ένα σημαντικό σύστημα αφύπνισης με προεκβολές που εκτείνονται σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Το pitolisant επίσης ρυθμίζει διάφορα συστήματα νευροδιαβιβαστών, αυξάνοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του pitolisant στη θεραπεία της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας (EDS) σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια (AYA) έχει μελετηθεί σε δύο κύριες κλινικές δοκιμές: HAROSA I και HAROSA II.

Η HAROSA I μελέτησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pitolisant στη θεραπεία της EDS σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια (AYA), που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP), αλλά εξακολουθούσαν να παραπονιούνται για EDS. Ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του pitolisant έναντι του εικονικού φαρμάκου, διπλά τυφλή φάση διάρκειας 12 εβδομάδων. Αναλύθηκαν 244 ασθενείς (183 έλαβαν pitolisant, 61 έλαβαν εικονικό φάρμακο), 83% άνδρες, 53 ετών κατά μέσο όρο, 12% άνω των 65 ετών. Οι ασθενείς είχαν υπερβολική ημερήσια υπνηλία (βαθμολογία της κλίμακας υπνηλίας Epworth [ESS] μεγαλύτερη από ή ίση με 12), υποβλήθηκαν σε θεραπεία nCPAP για τουλάχιστον 3 μήνες και εξακολουθούσαν να παραπονούνται για EDS παρά τις προσπάθειες που καταβλήθηκαν για τη λήψη αποτελεσματικής nCPAP.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή της βαθμολογίας της κλίμακας Epworth (ESS) από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης, η μέγιστη δόση που συνταγογραφήθηκε ήταν 18 mg για 79,8% των ασθενών στην ομάδα δραστικού φαρμάκου και για 88,5% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η μέγιστη δόση επιτεύχθηκε μετά από τρεις εβδομάδες ρύθμισης της δόσης, ξεκινώντας με 4,5 mg.

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας DB, αναφέρθηκε σημαντική βελτίωση του ESS με το pitolisant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (πίνακας 1).

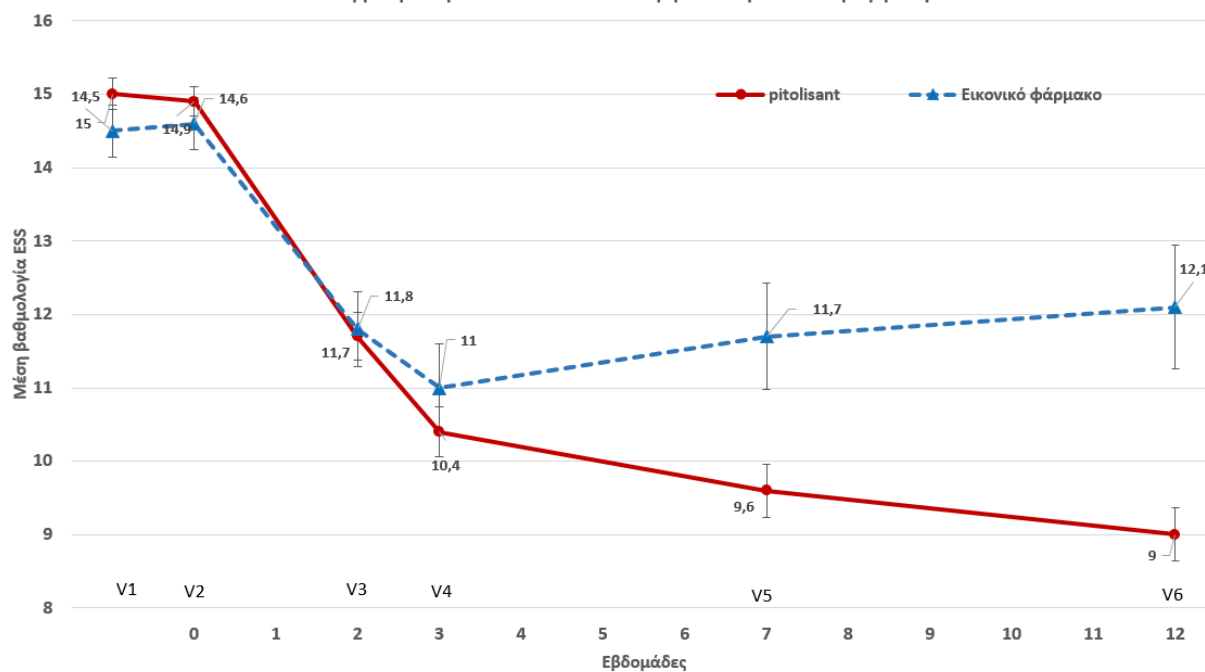
**Πίνακας 1: επισκόπηση των αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας μετά από 12 εβδομάδες στη HAROSA I**

Παράμετροι	Ομάδα θεραπείας (n)	Βαθμολογία έναρξης (στην E2)	Τελική βαθμολογία (στην E6)	Μεταβολή	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο 95% CI	Τιμή P
ESS (SD)	Εικονικό φάρμακο (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		

## Σχήμα 1 Αλλαγές στη βαθμολογία της κλίμακας υπνηλίας Erworth (ESS) στη μελέτη P09-08

### Διπλά τυφλή φάση - Πληθυσμός ITT (N=244)

Μέση βαθμολογία ESS σε κάθε επίσκεψη κατά τη διπλά τυφλή φάση



Η HAROSA II μελέτησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pitolisant στη θεραπεία της EDS σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) που αρνήθηκαν τη θεραπεία με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP). Ήταν μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του pitolisant έναντι του εικονικού φαρμάκου, διπλά τυφλή φάση διάρκειας 12 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης διάρκειας 40 εβδομάδων. Αναλύθηκαν 268 ασθενείς (201 έλαβαν pitolisant, 67 έλαβαν εικονικό φάρμακο), 75% άνδρες, 52 ετών κατά μέσο όρο, 12% άνω των 65 ετών. Οι ασθενείς είχαν βαθμολογία της κλίμακας υπνηλίας Erworth [ESS] μεγαλύτερη από ή ίση με 12 και αρνήθηκαν να υποβληθούν σε θεραπεία nCPAP και εξακολουθούσαν να παραπονούνται για EDS.

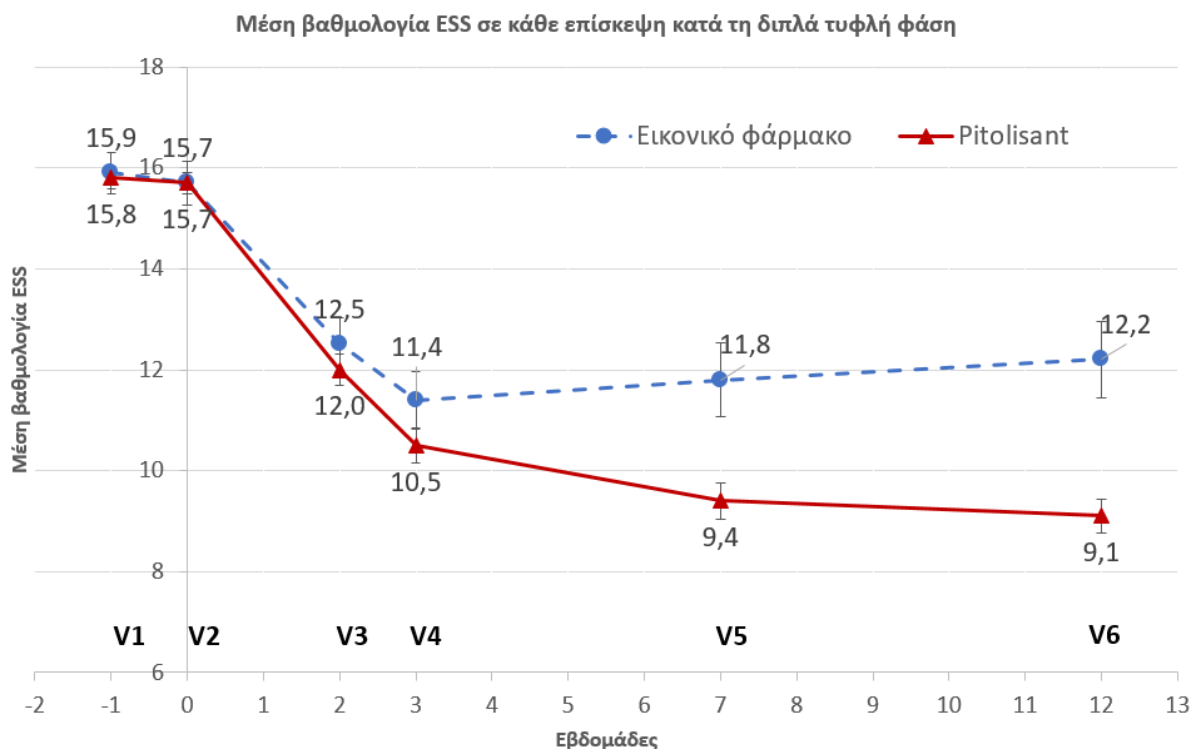
Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή της βαθμολογίας της κλίμακας Erworth (ESS) από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης, η μέγιστη δόση που συνταγογραφήθηκε ήταν 18 mg για 82,5% των ασθενών στην ομάδα δραστικού φαρμάκου και για 86,6% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας DB, αναφέρθηκε σημαντική βελτίωση του ESS με το pitolisant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (μοντέλο ANCOVA με προσαρμογή για ESS και ΔΜΣ στην E2 και κέντρο μελέτης ως τυχαία επίδραση) (Πίνακας 2).

#### Πίνακας 2: επισκόπηση των αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας μετά από 12 εβδομάδες στη HAROSA II

Παράμετροι	Ομάδα θεραπείας (n)	Βαθμολογία έναρξης (στην E2)	Τελική βαθμολογία (στην E6)	Μεταβολή	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο 95% CI	Τιμή P
ESS (SD)	Εικονικό φάρμακο (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		

**Σχήμα 2**      **Αλλαγές στη βαθμολογία της κλίμακας υπνηλίας Erworth (ESS) στη μελέτη P09-09**  
**Διπλά τυφλή φάση - Πληθυσμός ITT (N=268)**



Σε μια εκτεταμένη ανάλυση, οι δύο δοκιμές HAROSA συγκρίθηκαν και συνδυάστηκαν, υποδεικνύοντας σημαντικές βελτιώσεις από το pitolisant σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τις κύριες παραμέτρους (ESS, δοκιμασία OSleR, κλίμακα κόπωσης Pichot και CGI).

**Πίνακας 3: Κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας σε συγκεντρωτική ανάλυση των HAROSA I - HAROSA II**

	Μέσος όρος	95% CI	p
<b>Δοκιμασία OSleR <sup>(1)</sup></b>	1,18	1,02, 1,35	P=0,022
<b>Κλίμακα κόπωσης Pichot <sup>(2)</sup></b>	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
<b>CGI <sup>(3)</sup></b>	-0,63	-0,84, -0,47	P<0,001

- 1) μέση αναλογία pitolisant/εικονικού φαρμάκου
- 2) θεραπευτική επίδραση
- 3) διαφορά pitolisant-εικονικού φαρμάκου

**Δεδομένα ανοικτής επισήμανσης**

Οι ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη διπλά τυφλή περίοδο διάρκειας 12 εβδομάδων των μελετών HAROSA I και HAROSA II, μπορούσαν να συμμετάσχουν στην ανοικτής επισήμανσης φάση διάρκειας 40 εβδομάδων. Ο κύριος στόχος της φάσης ανοικτής επισήμανσης ήταν η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του pitolisant σε δόση έως 18 mg/ημέρα. Η διατήρηση της επίδρασης του pitolisant στην EDS σε ασθενείς με ΑΥΑ δεν έχει τεκμηριωθεί σε τυφλές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Στη HAROSA I, το 1,5% των ασθενών διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισήμανσης, λόγω της έλλειψης αποτελεσματικότητας και το 4,0% λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Στη HAROSA II, το 1,3% των ασθενών διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισήμανσης, λόγω της έλλειψης αποτελεσματικότητας και το 2,5% λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Παιδιατρικός πληθυσμός**

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ozawade σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στην Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (ΑΥΑ) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση υγείων εθελοντών στο pitolisant αξιολογήθηκε σε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν περισσότερα από 200 άτομα τα οποία έλαβαν εφάπαξ δόσεις pitolisant έως 216 mg για διάρκεια έως 28 ημερών.

### Απορρόφηση

Το pitolisant απορροφάται καλώς και ταχέως ενώ η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος επιτυγχάνεται περίπου τρεις ώρες μετά τη χορήγηση. Ο γεωμετρικός μέσος (CV%) της  $C_{max}$  και της AUC της θεραπευτικής δόσης (18 mg) σε σταθερή κατάσταση είναι 35,5 ng/mL (59,2%) και 378 ng x h/mL (86,3%), αντίστοιχα.

Κατόπιν επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 5-6 ημέρες χορήγησης, το οποίο οδηγεί σε αυξημένο επίπεδο στον ορό κατά περίπου 2 φορές. Η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών είναι σχετικά υψηλή (γεωμετρικός μέσος CV% 59,2 και 86,3 για τη  $C_{max}$  και την  $AUC_{0-24h}$ , αντίστοιχα), αλλά μερικοί εθελοντές παρουσίασαν κατ' εξαίρεση υψηλό προφίλ (χωρίς ζητήματα ανοχής).

Η φαρμακοκινητική του pitolisant δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη κατανάλωση τροφής.

### Κατανομή

Το pitolisant παρουσιάζει υψηλή δέσμευση πρωτεϊνών του ορού (91,4-95,2%) και κατανέμεται περίπου ισότιμα μεταξύ των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του πλάσματος.

Το pitolisant κατανέμεται ευρέως με φαινομενικό όγκο κατανομής 5-10 L/kg.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του pitolisant στους ανθρώπους είναι καλά χαρακτηρισμένος και αποτελεί την κύρια οδό αποβολής. Οι κύριοι μη συζευγμένοι μεταβολίτες είναι μορφές του pitolisant που έχουν διασπαστεί που οδηγούν στον σχηματισμό ανενεργών κύριων μεταβολιτών του καρβοξυλικού οξέος, τρεις από τους οποίους είναι κύριοι και σε μικρότερο βαθμό πέντε παράγωγα N-οξειδίου που έχουν υποστεί υδροξυλίωση σε διάφορες θέσεις, στα ούρα και τον ορό. Συνδυάζοντας τη συνεισφορά του ενζύμου που προσδιορίστηκε *in vitro* με την έκθεση των κύριων μεταβολιτών που προσδιορίστηκαν στη μελέτη των ισοζυγίων μάζας, η εκτιμώμενη συνολική συνεισφορά των ενζύμων CYP στον μεταβολισμό του pitolisant είναι της τάξης του 60% για το CYP2D6 και ~ 30% για τα CYP3A4/3A5 όταν ο φαινότυπος του CYP2D6 είναι εκτενής μεταβολίτης. Ταυτοποιήθηκαν αρκετοί συζευγμένοι μεταβολίτες, όπου οι κύριοι μεταβολίτες (ανενεργοί) ήταν δύο συζεύγματα γλυκίνης των μεταβολιτών καρβοξυλικού οξέος του pitolisant και ένα γλυκουρονίδιο ενός κετονικού μεταβολίτη του μονοϋδροξυ- αποκορεσμένου pitolisant.

### Αναστολή/επαγωγή

Σε ηπατικά μικροσώματα, το pitolisant και οι κύριοι μεταβολίτες του δεν αναστέλλουν σημαντικά τις δράσεις των κυτοχρωμάτων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ή CYP3A4 και των ισομορφών των διφωσφορικών ουριδίνου γλυκουρονοσυλοτρανσφερασών UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7 σε συγκέντρωση έως 13,3  $\mu$ M, το οποίο είναι ένα επίπεδο σημαντικά υψηλότερο από τα επίπεδα που επιτεύχθηκαν με τη θεραπευτική δόση. Το pitolisant είναι ένας αναστολέας του CYP2D6 με μέτρια ισχύ ( $IC_{50} = 2,6 \mu$ M).

Σύμφωνα με στοιχεία *in vitro*, το pitolisant και οι κύριοι μεταβολίτες του μπορεί να προκαλέσουν επαγωγή των CYP3A4 και CYP2B6 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις και μέσω παρέκτασης, των CYP2C, UGT και P-gr. Διενεργήθηκε μια κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης του pitolisant στα CYP3A4 και CYP2B6 χρησιμοποιώντας μιδαζολάμη και βουπροπιόνη ως υπόστρωμα μοντέλου CYP3A4 και CYP2B6, αντίστοιχα. Το pitolisant δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης και κατά συνέπεια δεν αποτελεί επαγωγέα του CYP2B6 ή του CYP1A2 και θα πρέπει να θεωρείται ως οριακός/ασθενής επαγωγέας σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το pitolisant δεν είναι ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέας της ανθρώπινης Ρ-γλυκοπρωτεΐνης και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Το pitolisant δεν είναι υπόστρωμα του OATP1B1, OATP1B3. Το pitolisant δεν είναι σημαντικός αναστολέας των OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ή MATE2K στη συγκέντρωση που ελέγχθηκε. Το pitolisant παρουσιάζει αναστολή του OCT1 (μεταφορέας οργανικών κατιόντων 1) μεγαλύτερη από 50% σε συγκέντρωση 1,33 μΜ, ενώ η υπολογιζόμενη τιμή IC<sub>50</sub> του pitolisant είναι ίση με 0,795 μΜ (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αποβολή

Το pitolisant έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 10-12 ώρες. Η αποβολή επιτυγχάνεται κυρίως με τα ούρα (περίπου 90%) μέσω φαρμακολογικά ανενεργών-μη συζευγμένων μεταβολιτών και μεταβολιτών συζευγμένων με γλυκίνη. Ένα μικρό κλάσμα (2,3%) ανακτήθηκε στα κόπρανα.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Μια αξιολόγηση των δεδομένων σχετικά με τη χορήγηση εφάπαξ δόσης μεταξύ των μελετών δείχνει ότι η έκθεση στο pitolisant αυξάνεται αναλόγως με δόσεις μεταξύ 18 και 216 mg pitolisant αλλά λίγο περισσότερο από αναλογικά με τη δόση στο εύρος κλινικών δόσεων 4,5 έως 18 mg.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν είναι πιθανό να υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη ΦΚ του pitolisant λόγω του φύλου. Το pitolisant δεν έχει μελετηθεί σε παχύσαρκα άτομα με ΔΜΣ > 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική του pitolisant σε υγιείς εθελοντές ηλικίας 68 έως 80 ετών δεν διαφέρει σε σύγκριση με αυτή ασθενών νεότερης ηλικίας (18 έως 45 ετών). Σε ηλικία άνω των 80 ετών, η κινητική παρουσιάζει μια ελαφριά διακύμανση χωρίς κλινική σημασία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση σε ηλικιωμένους. Επομένως, πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με την ηπατική κατάσταση τους (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (σταδίου 2 έως 4 σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση της χρόνιας νεφροπάθειας, δηλ. κάθαρση κρεατινίνης από 15 έως 89 ml/min), η C<sub>max</sub> και η AUC παρουσίασαν μια τάση αύξησης κατά έναν συντελεστή 2,5 (βλ. παράγραφο 4.2). Ο υποκείμενος μηχανισμός είναι άγνωστος.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A), η AUC αυξήθηκε κατά έναν συντελεστή 1,4 ενώ η C<sub>max</sub> παρέμεινε αμετάβλητη σε σύγκριση με φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), η AUC αυξήθηκε κατά έναν συντελεστή 2,4, ενώ η C<sub>max</sub> παρέμεινε αμετάβλητη (βλ. παράγραφο 4.2). Η φαρμακοκινητική του pitolisant κατόπιν επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί.

#### Φυλή

Όλες οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν κυρίως σε Καυκάσιους (Καυκάσιοι = 270, Μαύροι = 38, Ασιάτες = 20, Άλλοι = 3). Με βάση τα στοιχεία που παρασχέθηκαν από τον αιτούντα, η έκθεση φαίνεται να είναι παρόμοια μεταξύ των διαφόρων φυλών.

#### Φαινότυποι CYP2D6 και πολυμορφισμός CYP3A

Η έκθεση στο pitolisant ήταν υψηλότερη στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθερή κατάσταση. Η C<sub>max</sub> και η AUC<sub>(0-tau)</sub> ήταν περίπου 2,7 φορές και 3,2 φορές μεγαλύτερη την Ημέρα 1 και 2,1 φορές και 2,4 φορές μεγαλύτερη την Ημέρα 7. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του pitolisant στον ορό ήταν μεγαλύτερος στα άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 σε σύγκριση με τα άτομα με εκτενή μεταβολική ικανότητα.

Σε άτομα με ενδιάμεση, εκτενή (φυσιολογική) ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, το CYP2D6 είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στον βιομετασχηματισμό του pitolisant, ενώ το



CYP3A εμπλέκεται σε μικρότερο βαθμό. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί των CYP3A4 και CYP3A5 δεν είναι πιθανό να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του pitolisant.

Σε αυτά τα άτομα, οι αναστολές του CYP2D6 θα έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική του pitolisant, όχι οι αναστολές του CYP3A. Σε άτομα με υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, οι επαγωγείς του CYP3A μπορεί να οδηγήσουν σε ακόμη πιο γρήγορη αποβολή του pitolisant και χαμηλότερες εκθέσεις σε σύγκριση με τις άλλες υποομάδες. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εκθέσεις μικρότερες από τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 ή με ενδιάμεση, εκτενή ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 που λαμβάνουν επαγωγείς του CYP3A, το CYP3A εμπλέκεται σημαντικά στον βιομετασχηματισμό του pitolisant και το CYP2D6 εμπλέκεται σε μικρότερο βαθμό. Μόνο υπό αυτές τις συνθήκες, οι γενετικοί πολυμορφισμοί των CYP3A4 και 3A5 μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του pitolisant.

Σε άτομα με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του CYP2D6, οι αναστολές και οι επαγωγείς του CYP3A θα έχουν επίδραση στη φαρμακοκινητική του pitolisant και οι αναστολές του CYP2D6 σε πολύ μικρότερο βαθμό. Σε άτομα με ενδιάμεση, εκτενή ή υπερταχεία μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 που λαμβάνουν έναν επαγωγέα του CYP3A, ένας αναστολέας του CYP3A θα οδηγήσει σε μείωση της συνεισφοράς του CYP3A στον συνολικό μεταβολισμό. Ωστόσο, η έκθεση είναι πιθανώς παρόμοια με εκείνη των ατόμων που δεν λαμβάνουν επαγωγέα του CYP3A. Επομένως, σε αυτόν τον υποπληθυσμό, η αναστολή του CYP3A είναι απίθανο να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του pitolisant.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στους αρουραίους, προέκυψαν παροδικά, αναστρέψιμα επεισόδια με σπασμούς σε  $T_{max}$ , τα οποία μπορεί να αποδίδονται σε έναν μεταβολίτη που βρίσκεται σε αφθονία στο είδος αυτό αλλά όχι στον άνθρωπο. Στον πίθηκο, στις υψηλότερες δόσεις αναφέρθηκαν παροδικά κλινικά συμπτώματα σχετιζόμενα με το ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της έμεσης, του τρόμου και των σπασμών. Στις υψηλότερες δόσεις, οι αρουραίοι παρουσίασαν κάποιες περιορισμένες ιστοπαθολογικές αλλαγές σε μερικά όργανα (ήπαρ, δωδεκαδάκτυλος, θύμος αδένας, επινεφρίδια και πνεύμονες).

Το pitolisant προκάλεσε αποκλεισμό του διαύλου hERG με  $IC_{50}$  που ξεπερνούσε τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις και προκάλεσε μικρή παράταση του QTc σε σκύλους.

Σε προκλινικές μελέτες, διεξήχθησαν μελέτες της εξάρτησης από το φάρμακο και της ροπής κατάχρησης του φαρμάκου σε ποντίκια, αρουραίους και πιθήκους. Ωστόσο, δεν ήταν δυνατό να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα από τις μελέτες ανοχής, εξάρτησης και αυτο-χορήγησης.

Το pitolisant δεν παρουσίασε γονοτοξικότητα ούτε καρκινογόνο δράση.

Παρατηρήθηκε επίδραση τερατογένεσης του pitolisant σε μητρικές τοξικές δόσεις (περιθώρια ασφάλειας τερατογένεσης 7,3 και 2,6 σε αρουραίους και κουνέλια, αντίστοιχα). Σε υψηλές δόσεις, το pitolisant προκάλεσε μορφολογικές ανωμαλίες του σπέρματος και μειωμένη κινητικότητα χωρίς σημαντική επίδραση στους δείκτες γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, ενώ προκάλεσε μείωση του ποσοστού των ζωντανών κυνημάτων και αύξηση της απώλειας μετά την εμφύτευση σε θηλυκούς αρουραίους (περιθώριο ασφάλειας 2,3). Προκάλεσε καθυστέρηση της μεταγενετικής ανάπτυξης (περιθώριο ασφάλειας 2,3).

Σε ζώα, καταδείχθηκε ότι το pitolisant/οι μεταβολίτες διαπερνούν τον πλακούντα και εκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

#### Μελέτες για τη νεανική τοξικότητα

Μελέτες για τη νεανική τοξικότητα σε αρουραίους έδειξαν ότι η χορήγηση pitolisant σε υψηλές δόσεις προκάλεσε ένα σχετιζόμενο με τη δόση επεισόδιο θνησιμότητας και σπασμών που μπορεί να αποδίδεται σε έναν μεταβολίτη που βρίσκεται σε αφθονία στον αρουραίο αλλά όχι στον άνθρωπο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)  
Κροσποβιδόνη τύπος Α (E 1202)  
Τάλκης (E 553b)  
Μαγνήσιο στεατικό  
Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E 551)

#### Επικάλυψη

Πολυβινυλική αλκοόλη (E 1203)  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Μακρογόλη 3350 (E 1521)  
Τάλκη (E 553b)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πάμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

#### Ozawade 4,5 mg

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη των 30 δισκίων ή 1 φιάλη των 90 δισκίων.

#### Ozawade 18 mg

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη των 30 δισκίων ή 1 φιάλη των 90 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Γαλλία  
Τηλ.: +33 (0)1 47 03 66 33

Φαξ: +33 (0)1 47 03 66 30  
e-mail: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

### Ozawade 18 mg

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

### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ozawade 4,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
pitolisant

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει pitolisant ως υδροχλωρικό άλας, ισοδύναμο με 4,45 mg pitolisant.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ozawade 4,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ozawade 4,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
pitolisant  
από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

30 δισκία  
90 δισκία

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ozawade 18 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
pitolisant

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει pitolisant ως υδροχλωρικό άλας, ισοδύναμο με 17,8 mg pitolisant.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ozawade 18 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ozawade 18 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
pitolisant  
από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

30 δισκία  
90 δισκία

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Ozawade 4,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Ozawade 18 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
pitolisant

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ozawade και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ozawade
3. Πώς να πάρετε το Ozawade
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσετε το Ozawade
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Ozawade και ποια είναι η χρήση του

Το Ozawade είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία pitolisant.

Το Ozawade χρησιμοποιείται σε ενήλικες με αποφρακτική υπνική άπνοια για τη θεραπεία της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας. Χρησιμοποιείται όταν εμφανίζεται υπνηλία παρά τη θεραπεία με συνεχή θετική πίεση αεραγωγών (CPAP) ή σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη CPAP.

Η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) είναι μια πάθηση που προκαλεί διακοπή της αναπνοής σας για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ημερήσια υπνηλία και τάση για αιφνίδια επεισόδια ύπνου σε ακατάλληλες περιστάσεις (κρίσεις ύπνου).

Η δραστική ουσία, το pitolisant, δρα σε υποδοχείς (στόχους) σε κύτταρα του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη διέγερση της εγρήγορσης. Η δράση αυτή συμβάλλει στη μείωση της ημερήσιας υπνηλίας και κόπωσης.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ozawade

#### Μην πάρετε το Ozawade

- σε περίπτωση αλλεργίας στο pitolisant ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση σοβαρών ηπατικών προβλημάτων επειδή το pitolisant κανονικά διασπάται στο ήπαρ και ενδεχομένως να συσσωρευτούν υψηλά επίπεδα στους ασθενείς με σοβαρά εξασθενημένη ηπατική λειτουργία.
- εάν θηλάζετε.

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Ozawade εάν οποιαδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για εσάς:

- Είχατε ποτέ στο παρελθόν άγχος ή κατάθλιψη με αυτοκτονικές σκέψεις.
- Έχετε ηπατικά προβλήματα, καθώς μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης σας.
- Έχετε γαστρικό έλκος ή παίρνετε φάρμακα που μπορεί να ερεθίσουν το στομάχι σας, όπως αντιφλεγμονώδη φάρμακα, επειδή μπορεί να εμφανιστούν γαστρικές αντιδράσεις με το Ozawade.
- Είστε υπέρβαρος ή ελλιποβαρής, καθώς το σωματικό σας βάρος μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί ενώ λαμβάνετε το Ozawade.
- Έχετε καρδιακά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τακτικά την κατάσταση αυτή ενώ λαμβάνετε Ozawade.
- Έχετε σοβαρή επιληψία.

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Ozawade.

Το Ozawade δεν αντικαθιστά την κύρια θεραπεία για την ΑΥΑ όπως η CPAP. Πρέπει να συνεχίσετε αυτή τη θεραπεία σε συνδυασμό με το Ozawade.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Ozawade δεν πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά ή εφήβους.

### **Άλλα φάρμακα και Ozawade**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Ozawade μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν άλλα φάρμακα, ενώ άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Ozawade. Ο γιατρός σας ενδεχομένως να πρέπει να προσαρμόσει τις δόσεις σας.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- αντικαταθλιπτικά φάρμακα όπως κλομιπραμίνη, ντουλοξετίνη, φλουοξετίνη, ιμιπραμίνη, μιρταζαπίνη, παροξετίνη και βενλαφαζίνη
- βουπροπρόνη, που χρησιμοποιείται ως αντικαταθλιπτικό ή ως βοήθημα για τη διακοπή του καπνίσματος
- φάρμακα για την αντιμετώπιση των αλλεργιών που ονομάζονται αντισταμινικά, όπως μηλεϊνική φαινιραμίνη, χλωροφαινιραμίνη, διφαινυδραμίνη, προμεθαζίνη, μεπυραμίνη, δοξυλαμίνη
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και κάποιων άλλων λοιμώξεων
- αντιεπιληπτικά φάρμακα (για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων) όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη
- φάρμακα για την καρδιά, όπως διγοξίνη και κινιδίνη
- St John's Wort (*Hypericum perforatum*), μια φυτική αγωγή για την κατάθλιψη
- σινακαλσέτη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση διαταραχών του παραθυρεοειδούς αδένου
- τερβιναφίνη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως μετφορμίνη και ρεπαγλινίδη
- φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου, όπως ντοσεταξέλη και ιρινοτεκάνη
- σιζαπρίδη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης
- πιμοζίδη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχικών διαταραχών
- αλοφαντρίνη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ελονοσίας
- εφαιβιρένζη, ένα αντιικό φάρμακο για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV
- μορφίνη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση σοβαρών πόνων
- παρακεταμόλη, που χρησιμοποιείται ως αναλγητικό
- αντιπηκτικά (φάρμακα που αποτρέπουν τη δημιουργία θρόμβων στο αίμα), όπως δαμπιγκατράνη και βαρφαρίνη

- προβενεσίδη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- φάρμακα για την αντιμετώπιση του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη), δικλοφενάκη, ιβουπροφαίνη, μελοξικάμη και ναπροξένη
- ορμονικό αντισυλληπτικό (φάρμακο ελέγχου των γεννήσεων), βλέπε επίσης παρακάτω παράγραφο «Κύηση».

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Δεν πρέπει να πάρετε το Ozawade κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι πρέπει να το πάρετε. Δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο λήψης του Ozawade κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είστε γυναίκα θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ozawade και για τουλάχιστον έως 21 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Επειδή το Ozawade ενδεχομένως να μειώσει την αποτελεσματικότητα ενός ορμονικού αντισυλληπτικού (φάρμακο ελέγχου των γεννήσεων), πρέπει να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική μέθοδος αποτελεσματικής αντισύλληψης.

#### Θηλασμός

Πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό όταν ξεκινήσετε να παίρνετε το Ozawade. Το Ozawade απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα στα ζώα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μπορεί να νιώσετε υπνηλία ή να επηρεαστεί η ικανότητα συγκέντρωσής σας. Θα πρέπει να είστε προσεκτικοί με δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, όπως η οδήγηση ενός οχήματος ή ο χειρισμός μηχανημάτων. Εάν δεν είστε βέβαιοι κατά πόσο η κατάστασή σας επηρεάζει την ικανότητά σας να οδηγείτε, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **3. Πώς να πάρετε το Ozawade**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η θεραπεία συνήθως ξεκινάει με μια δόση των 4,5 mg, μία φορά την ημέρα και αυξάνεται σταδιακά σε διάστημα τριών εβδομάδων στην πιο κατάλληλη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη δόση σας, ανά πάσα στιγμή, ανάλογα με το πόσο ικανοποιητικά είναι τα αποτελέσματα του φαρμάκου και πόσο καλά ανεκτό είναι για εσάς. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 18 mg.

Μπορεί να χρειαστούν λίγες ημέρες μέχρι να αισθανθείτε ότι το φάρμακο λειτουργεί ενώ το μέγιστο όφελος συνήθως γίνεται αισθητό μετά από λίγες εβδομάδες.

Μην αλλάξετε τη δόση του Ozawade από μόνοι σας. Κάθε αλλαγή της δοσολογίας πρέπει να συνταγογραφείται και να παρακολουθείται από τον γιατρό σας.

Για δόση των 4,5 mg, πάρτε ένα δισκίο των 4,5 mg.

Για δόση των 9 mg, πάρτε δύο δισκία των 4,5 mg.

Για δόση των 18 mg, πάρτε ένα δισκίο των 18 mg.

Να παίρνετε το Ozawade μία φορά την ημέρα από το στόμα, το πρωί μαζί με το πρωινό σας.

Μην πάρετε τη δόση του Ozawade το απόγευμα επειδή μπορεί να δυσκολευτείτε να κοιμηθείτε.

## **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ozawade από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος πολλά δισκία Ozawade, επικοινωνήστε αμέσως με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου ή με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να νιώσετε πονοκεφάλους, στομαχόπονο, αίσθημα αδιαθεσίας ή ευερεθιστότητα. Μπορεί επίσης να δυσκολευτείτε να κοιμηθείτε. Πάρτε μαζί σας αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης και τυχόν εναπομείναντα δισκία.

## **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ozawade**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

## **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ozawade**

Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Ozawade για όσο χρονικό διάστημα σας έχει συστηθεί από τον γιατρό σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Ozawade απότομα από μόνοι σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 άτομο στα 10):

- Κεφαλαλγία

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν 1 άτομο στα 10):

- Δυσκολία στον ύπνο, προβλήματα ύπνου, αίσθημα άγχους
- Αίσθημα ότι όλα γυρίζουν (ίλιγγος)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Αίσθημα αδιαθεσίας, κοιλιακή δυσφορία, διάρροια
- Πόνος και δυσφορία

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν 1 άτομο στα 100):

- Ιογενής λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού (κοινό κρυολόγημα), έλκη
- Μεταβολή των αναλύσεων αιμορραγίας, μη φυσιολογικές αιματολογικές τιμές που σχετίζονται με τη λειτουργία του ήπατος, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αύξηση του επιπέδου χοληστερόλης στο αίμα
- Μη ανοχή στην αλκοόλη, αυξημένη όρεξη, χαμηλό επίπεδο σακχάρου αίματος, μεταβολή σωματικού βάρους
- Ευερεθιστότητα, κατάσταση σύγχυσης, φόβος, αντίδραση πανικού, τροποποιημένο ή αυξημένο σεξουαλικό ενδιαφέρον, αίσθημα κατάθλιψης, αίσθημα άγχους
- Απώλεια ισορροπίας, πρόβλημα στον ρυθμό του ύπνου, διαταραχή της γεύσης, ξαφνικές και απρόβλεπτες φάσεις κινητικότητας και ακινησίας, ημικρανία, παράλυση ύπνου, απώλεια της ικανότητας άσκησης σωματικών δραστηριοτήτων
- Ξηροφθαλμία, παρουσία αναλαμπών φωτός ή κουκκίδων στα μάτια
- Κουδούνισμα ή βουητό στο αυτί
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών, γρήγορος καρδιακός ρυθμός, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- Εξάψεις
- Χασμουρητό, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύχτας

- Δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, διαταραχές του γαστρεντερικού, φλεγμονή του γαστρεντερικού, αποχρωματισμός των κοπράνων, κακοσμία στόματος, μετεωρισμός, πρωκτική αιμορραγία, αυξημένη έκκριση σάλιου
- Δερματικό ερύθημα, κνησμός του προσώπου, ερυθρότητα του δέρματος, κρύος ιδρώτας, υπεριδρωσία, νυχτερινή εφίδρωση, μη φυσιολογική υψηλή ευαισθησία του δέρματος στο ηλιακό φως
- Δυσφορία σε χέρια και πόδια, σπασμοί των μυών, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στους τένοντες
- Συχνουρία
- Κούραση (κόπωση), αίσθημα ζέστης, αίσθημα δίψας

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Ozawade**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την {ΛΗΞΗ}. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Ozawade**

Η δραστική ουσία είναι το pitolisant.

#### Ozawade 4,5 mg δισκίο

Κάθε δισκίο περιέχει pitolisant ως υδροχλωρικό άλας, ισοδύναμο με 4,45 mg pitolisant.

#### Ozawade 18 mg δισκίο

Κάθε δισκίο περιέχει pitolisant ως υδροχλωρικό άλας, ισοδύναμο με 17,8 mg pitolisant.

Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, τάλκης, μαγνήσιο στεατικό, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, πολυβινυλική αλκοόλη, τιτανίου διοξειδίο, μακρογόλη 3350.

#### **Εμφάνιση του Ozawade και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Ozawade 4,5 mg είναι ένα λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαμέτρου 3,7 mm, που φέρει τη σήμανση «5» στη μία πλευρά του.

Το Ozawade 18 mg είναι ένα λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαμέτρου 7,5 mm, που φέρει τη σήμανση «20» στη μία πλευρά του.

Το Ozawade διατίθεται σε φιάλη των 30 ή 90 δισκίων.

Ozawade 4,5 mg: Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη των 30 δισκίων ή σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη των 90 δισκίων.

Ozawade 18 mg: Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη των 30 δισκίων ή σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιάλη των 90 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Γαλλία

### **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France (Γαλλία)**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.