

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ozawade 4,5 mg filmdrasjerte tabletter

Ozawade 18 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Ozawade 4,5 mg filmdrasjert tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 4,45 mg pitolisant.

### Ozawade 18 mg filmdrasjert tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 17,8 mg pitolisant.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

### Ozawade 4,5 mg filmdrasjert tablett

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med diameter 3,7 mm, merket med «5» på den ene siden.

### Ozawade 18 mg filmdrasjert tablett

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med diameter 7,5 mm, merket med «20» på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Ozawade er indisert for å forbedre våkenhet og redusere overdreven søvnighet på dagtid (EDS) hos voksne pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA) hvis EDS ikke har blitt tilfredsstillende behandlet av, eller ikke har blitt tolerert av primærbehandling for OSA, for eksempel kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres av helsepersonell med erfaring i behandling av OSA og kardiovaskulær risiko. OSA-sykdom bør vurderes årlig.

Ozawade er ikke en terapi for den underliggende luftveisobstruksjonen hos pasienter med OSA. Primærbehandling for OSA bør opprettholdes eller regelmessig utfordres hos pasienter som ikke tåler primærbehandling for OSA.

### Dosering

Pitolisant skal brukes med lavest mulig effektiv dose, avhengig av responsen og toleransen hos den enkelte pasienten, i samsvar med en opptitreringsplan, uten å overskride dosen på 18 mg/dag:

- Uke 1: Startdose på 4,5 mg (én tablett på 4,5 mg) per dag.
- Uke 2: Dosen kan økes til 9 mg (to tabletter på 4,5 mg) per dag.
- Uke 3: Dosen kan økes til 18 mg (én tablett på 18 mg) per dag eller reduseres til 4,5 mg (én tablett på 4,5 mg) per dag.

Dosen kan når som helst reduseres (ned til 4,5 mg per dag) eller økes (opptil 18 mg per dag) etter legens skjønn og pasientens respons.

Den totale dagsdosen skal administreres som en enkeltdose om morgenen sammen med frokost.

#### *Opprettholdelse av effektivitet*

Ettersom data for langvarig effektivitet er begrenset (se pkt. 5.1), skal behandlingens kontinuerlige effektivitet regelmessig vurderes av legen.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Begrenset data er tilgjengelig for eldre. Derfor skal dosen justeres i forhold til deres individuelle respons og toleranse.

Søvnløshet er rapportert i høyere grad hos eldre, og doseringen bør justeres i samsvar med dette (se pkt. 4.8).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), bør titreringsperioden være to ukers opptitreringstrinn i stedet for ett etter behandlingsstart, på grunn av forventet lengre halveringstid og høyere eksponering. En dosejustering hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kan også til slutt vurderes avhengig av individuell respons og toleranse (se pkt. 5.2).

Pitolisant er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3).

##### *Pediatrik populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Ozawade i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen obstruktiv søvnapné (OSA).

##### *Fenotype for CYP2D6-metaboliserere (hvis kjent)*

Sammenlignet med CYP2D6 omfattende metaboliserere, observeres høyere systemisk eksponering (opptil 3 ganger) hos CYP2D6 dårlige metaboliserere, og lavere eksponering (0,8 ganger) observeres i CYP2D6 ultrasnaskke metaboliserere. Ingen forskjeller i systemisk eksponering er observert mellom omfattende- og mellomstore CYP2D6 -metaboliserere.

I opptitreringsplanen skal doseøkningen ta hensyn til den høyere eksponeringen hos dårlige CYP2D6-metaboliserere, og en dosejustering hos pasienter med kjent genotype med dårlig CYP2D6-metabolisering kan vurderes avhengig av individuell respons og toleranse (se pkt. 5.2). Dessuten kan det foreløpig ikke gis noen doseringsanbefaling for ultrasnaskke CYP2D6-metaboliserere som tar en CYP3A-induktor, fordi PK ikke er kjent på gjeldende tidspunkt i denne under-populasjonen.

#### Administrasjonsmåte

For peroral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Amning (se pkt. 4.6).

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Psykiatriske lidelser

Pitolisant skal administreres med forsiktighet hos pasienter med tidligere psykiatriske lidelser som sterk angst eller alvorlig depresjon med selvmordstanker. Selvmordstanker er rapportert hos pasienter med psykiatrisk historikk behandlet med pitolisant.

### Nedsatt leverfunksjon

Pitolisant skal administreres med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og doseregimet skal tilpasses i henhold til pkt. 4.2.

### Gastrointestinale sykdommer

Det er rapportert om gastriske sykdomsreaksjoner med pitolisant. Pitolisant skal derfor administreres med forsiktighet hos pasienter med syrerelaterte gastriske sykdommer (se pkt. 4.8) eller når administrert sammen med gastrisk irriterende medisiner som kortikosteroider eller NSAID (se pkt. 4.5)

### Ernæringsbetingede sykdommer

Pitolisant skal administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig fedme eller alvorlig anoreksi (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår signifikant vektendring, skal behandlingen revurderes av legen.

### Hjertesykdommer

I to dedikerte QT-studier gav supratherapeutiske doser med pitolisant (6–12 ganger terapeutisk dose, det vil si 108 mg til 216 mg) mild til moderat forlengelse av QTc-intervallet (10–13 ms). Pasienter med hjertesykdom, hypertensjon, som står i fare for alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), er medisinert med andre QT-forlengende legemidler eller kjent for å øke risikoen for repolariseringsforstyrrelser, eller samtidig medisinert med legemidler som betraktelig øker  $C_{max}$  og AUC-forhold for pitolisant betraktelig (se pkt. 4.5) eller pasienter med alvorlig nyre- eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4) skal overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

### Epilepsi

Kramper ble rapportert ved høye doser på testdyr (se pkt. 5.3). I kliniske forsøk ble en forverring av epilepsi rapportert for en pasient med epilepsi. Utvis forsiktighet overfor pasienter med alvorlig epilepsi.

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 21 dager etter avsluttet behandling (basert på halveringstid for pitolisant/metabolitter). Pitolisant kan redusere effekten av hormonbasert prevensjon. Derfor skal en alternativ metode for sikker prevensjon benyttes hvis den kvinnelige pasienten bruker hormonbasert prevensjon (se pkt. 4.5 og 4.6).

### Legemiddelinteraksjoner

Kombinasjonen av pitolisant med substrater av CYP3A4 og en smal terapeutisk margin skal unngås (se pkt. 4.5).

### Legemiddelmisbruk, rebound-effekt

I en spesifikk studie viste pitolisant ingen eller veldig lavt signal som tyder på misbruk ved den nåværende terapeutiske dosen på 36 mg og ved doser opp til 216 mg; følgelig er potensialet for narkotikamisbruk eller rekreasjonsmedisin med pitolisant veldig lavt.

Ingen rebound-effekt ble rapportert under kliniske forsøk. Men avsluttet behandling skal overvåkes.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

##### Farmakodynamiske interaksjoner

###### Antidepressiva

Tri- eller tetrasykliske antidepressiva med antihistamin (f.eks. imipramin, clomipramin, mirtazapin) kan svekke effekten av pitolisant siden de utviser histamin H1-reseptorantagonistaktivitet og kan oppheve effekten av det endogene histaminet som medikamentet frigjør i hjernen.

###### Antihistaminer

Antihistaminer (H1-reseptorantagonister) som krysser blod-hjernebarrieren (f.eks. feniramin-maleat, klorfeniramin, difenydramin, prometazin, mepyramin, doxylamine), kan svekke effekten av pitolisant og alternativ skal brukes.

QT-forlengende stoffer eller kjent for å øke risikoen for repolarisasjonsforstyrrelser (f.eks. haloperidol, risperidon, erytromycin, klaritromycin, roxitromycin, loratadin, sildenafil)

Kombinasjon med pitolisant skal utføres under nøye overvåking (se pkt. 4.4).

##### Farmakokinetiske interaksjoner

Hos pasienter som er middels kraftige, omfattende (normale) eller ultrasnask CYP2D6-metaboliserere, er CYP2D6 det viktigste enzymet som er involvert i biotransformasjonen av pitolisant, mens CYP3A er involvert i mindre grad. Hos pasienter som er dårlige CYP2D6-metaboliserere eller er mellomstore-, omfattende- eller ultrasnask CYP2D6-metaboliserere som tar CYP3A-induktorer, er CYP3A signifikant involvert i biotransformasjonen av pitolisant, og CYP2D6 er involvert i mindre grad.

###### *Legemidler som påvirker metabolismen av pitolisant*

###### - CYP2D6-hemmere

CYP2D6-hemmere kommer mest sannsynlig til å ha en effekt på farmakokinetikken til pitolisant hos pasienter som er middels kraftige, omfattende eller ultrasnask CYP2D6-metaboliserere, og som ikke tar noen CYP3A-induktorer, men ikke hos pasienter som er dårlige, middels kraftige eller omfattende CYP2D6-metaboliserere eller ultrasnask CYP2D6-metaboliserere som også tar CYP3A-induktorer. En dosejustering under kombinasjonen kan til slutt vurderes avhengig av individuell respons og toleranse. Samtidig administrasjon av pitolisant og paroksetin gir en signifikant økning av gjennomsnittlig  $C_{max}$  og  $AUC_{0-72\text{ t}}$  forhold for pitolisant på henholdsvis ca. 1,5 ganger og 2 ganger. Grunnet den doble økningen av pitolisant-eksponeringen skal det utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon med CYP2D6-hemmere (f.eks. paroksetin, fluoxetin, venlafaksin, duloxetin, bupropion, quinidin, terbinafin, cinacalcet).

###### - Enzymindusere

CYP3A-induktorer vil mest sannsynlig ha en effekt på farmakokinetikken til pitolisant hos dårlige CYP2D6-metaboliserere og ultrasnask CYP2D6-metaboliserere, og deres effekt i disse populasjonene er foreløpig ukjent. Pasienten skal overvåkes klinisk hvis begge virkestoffene kombineres, og dosen bør justeres under kombinasjonsbehandling og en uke etter behandling med induktoren. Samtidig administrasjon av pitolisant og rifampicin i flere doser gir en signifikant reduksjon av gjennomsnittlig  $C_{max}$ - og AUC-forhold for pitolisant på ca. henholdsvis 0,6 ganger og 0,5 ganger. Det skal derfor utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av pitolisant og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenobarbital, carbamazepin, fenytoin). Johannesurt (*Hypericum*

Perforatum) har sterk CYP3A4-induserende effekt, og det skal derfor utvises forsiktighet hvis Johannesurt brukes sammen med pitolisant.

- CYP3A4-hemmere

CYP3A-hemmere vil mest sannsynlig ha en effekt på farmakokinetikken til pitolisant i dårlige CYP2D6-metaboliserere, og deres effekt i denne populasjonen er foreløpig ukjent. Kombinasjonen av pitolisant med grapefruktjuice og itraconazol ble evaluert hos friske frivillige. Ingen klinisk relevant farmakokinetisk legemiddelinteraksjon ble påvist med noen av disse kombinasjonene. Basert på biotransformasjonen skal imidlertid forsiktighet utvises i behandlingsforløp hos pasienter som er dårlige CYP2D6-metaboliserere på grunn av en signifikant reduksjon i clearance og en økning i eksponering.

- Annet

I en klinisk multidosestudie reduserer kombinasjonen av pitolisant og probenecid AUC for pitolisant med ca. 0,7 ganger. Den underliggende mekanismen er ukjent. En dosejustering under kombinasjonen kan til slutt vurderes avhengig av individuell respons og toleranse.

*Legemidler som pitolisant kan påvirke metabolismen*

- CYP3A4- og CYP2B6-substrater

En klinisk induksjonsstudie viste at pitolisant er en svak CYP3A-induktor (reduserte midazolameksponeringen med 0,2 ganger). Derfor skal kombinasjonen av pitolisant med substrater av CYP3A4 og en smal terapeutisk margin (f.eks. immunosuppressive legemidler, docetaxel, kinasehemmere, cisaprid, pimozid, halofantrin) unngås (se pkt 4.4). Med andre CYP3A4, CYP2C (f.eks. repaglinide, fenytoin, warfarin), P-gp (f.eks. dabigatran, digoksin) og UGT (f.eks. morfin, paracetamol, irinotekan) substrater skal forsiktighet utvises ved å klinisk overvåke deres effektivitet. Pitolisant kan redusere eksponeringen for p-piller, og en ytterligere og ekstra pålitelig prevensjonsmetode skal brukes (se pkt. 4.6).

- Substrater av OCT1

Pitolisant kan være en klinisk relevant hemmer av OCT1 basert på in vitro-data, og en klinisk relevant interaksjon kan forekomme med substrater av OCT1 (f.eks. metformin).

Selv om den kliniske relevansen av denne effekten ikke er fastslått, anbefales det å utvise forsiktighet hvis pitolisant administreres med et substrat av OCT1 (f.eks. metformin (biguanider)) (se pkt. 5.2).

- Annet

Kombinasjonen av pitolisant og modafinil eller natriumoksybat ble evaluert hos friske frivillige ved terapeutiske doser. Ingen klinisk relevant farmakokinetisk legemiddelinteraksjon ble påvist verken med modafinil eller med natriumoksybat, og dosejustering er ikke nødvendig når pitolisant administreres samtidig med de aktuelle behandlingene av OSA-symptomer.

Pitolisant reduserer eksponeringen med olanzapin med 0,3 ganger.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 21 dager etter avsluttet behandling (basert på halveringstid for pitolisant/metabolitter). Pitolisant/metabolitter kan redusere effekten av hormonbasert prevensjon. Derfor skal en alternativ metode for sikker prevensjon benyttes hvis kvinnen bruker hormonbasert prevensjon (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset data på bruk av pitolisant hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduktiv toksisitet, inkludert teratogen effekt. Det viste seg at pitolisant/metabolitter krysser placentabarrieren hos rotter (se pkt 5.3).

Pitolisant skal ikke benyttes under graviditet med mindre de potensielle fordelene er overveiende i forhold til den potensielle risikoen for fosteret.

#### Amming

Studier på dyr har vist utskillelse av pitolisant/metabolitter i melk. Amming er derfor kontraindisert under behandling med pitolisant (se pkt. 4.3).

#### Fertilitet

Studier på dyr har vist effekter på sædegenskaper uten betraktelig innvirkning på reproduktiv evne hos menn, og reduksjon i prosentvis levende fostre hos behandlede kvinner (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Pitolisant har liten innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som er unormalt søvnige, og som tar pitolisant, skal advares om at deres grad av våkenhet kanskje ikke vil normaliseres. Pasienter som er unormalt søvnige på dagtid, inkludert pasienter som tar pitolisant, skal revurderes ofte med hensyn til grad av søvnighet. Slike pasienter skal anbefales å unngå å kjøre bil samt unngå annen potensielt farlig aktivitet.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene er hodepine 12,4 %, søvnløshet (alle typer) 8,9 %, kvalme 3,3 %, angst 2,2 %, magesmerter 2,8 %, svimmelhet 1,7 % og diaré 1 %.

#### Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger som er rapportert ved bruk av pitolisant i kliniske studier er oppført nedenfor etter MedDRA-database for organklassesystem og frekvenskonvensjon. Frekvens defineres som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/10$  til  $< 1/100$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/1\ 000$ ), sjeldne ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/10\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). I hver frekvensgruppe vises bivirkningene etter redusert alvorlighetsgrad:

	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Helvetesild Virusinfeksjon i øvre luftveier
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Økt alaninaminotransferase Økt blodkolesterol Økt blodtrykk Økte blodtriglyserider Økning i leverenzymmer Økte transaminaser
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Alkoholintoleranse Økt appetitt Hypoglykemi Redusert vekt

			Økt vekt
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet (alle typer) Angstlidelser Søvnforstyrrelser	Forvirrende opphisselse Depressivt stemningsleie og forstyrrelser Frykt Irritabilitet Nervøsitetsforstyrrelser Libidoforstyrrelser Panikkreaksjon Abstinenssyndrom
Nevrologiske sykdommer	Hodepine		Søvnforstyrrelse i døgnrytme Svimmelhet Dysgeusi Psykomotorisk hyperaktivitet Migrene Søvnparalyse Hypotoni
Øyesykdommer			Tørt øye Fotopsi
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	Tinnitus
Hjertesykdommer			Atrioventrikulær blokk første grad Hjertebank Takykardi Ventrikulære ekstrasystoler Forlenget QT på elektrokardiogram Økt hjertefrekvens
Karsykdommer		Hypertensjon	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Gjesping Hoste Nattlig dyspné
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme/oppkast Magesmerter og ubehag Diaré	Forstoppelse Munntørrehet Enterokolitt Misfarget avføring Gastrointestinale sykdommer Dårlig ånde Tarmgass Rektal blødning Hypersekresjon av spytt
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Hyperhidrose Pruritus Erytema Kaldsvette



			Nattsvette Soldermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Ubehag i lemmer Muskelspasmer Myalgi Artralgi Senebetennelse
Sykdommer i nyre og urinveier			Pollakiuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter og ubehag	Asteni Feber Tørste

### Beskrivelse av valgte bivirkninger

#### *Hodepine og søvnløshet*

Under kliniske studier med OSA-indikasjon er det rapportert om episoder med hodepine og søvnløshet (12,4 % og 8,9 %) oftere hos kvinner (hodepine og søvnløshet) og hos eldre (søvnløshet) pasienter. De fleste av disse bivirkningene var fra milde til moderate (se pkt. 4.2). Dosering skal justeres deretter.

#### *Gastriske sykdommer*

Det er i kliniske studier rapportert om gastriske sykdommer grunnet hyperaciditet hos 3,5 % av pasientene som fikk pitolisant. Det er rapportert om høyere andel kvalme hos kvinner. Disse bivirkningene var for det meste fra milde til moderate. Hvis bivirkningene vedvarer, kan det igangsettes behandling med protonpumpehemmer.

#### *Pasienter med lav/normal kroppsmasseindeks BMI (<25)*

Hodepine, søvnløshet, kvalme og angst er rapportert i høyere grad hos pasienter med lav/normal BMI. Dosering skal justeres deretter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Symptomer på overdose av pitolisant kan omfatte hodepine, søvnløshet, irritabilitet, kvalme og magesmerter.

### Behandling

Ved eventuell overdose anbefales sykehusinnleggelse og overvåking av vitale funksjoner. Det er ikke identifisert et tydelig motmiddel.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX11.

### Virkningsmekanisme

Pitolisant er en oralt aktiv histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histamin-autoreseptorene og derved øker aktiviteten av histaminerge nevroner i hjernen, et viktig aktiveringssystem med omfattende projeksjoner i hele hjernen. Pitolisant modulerer også ulike neurotransmittersystemer og øker frigjøringen av acetylcholin, noradrenalin og dopamin i hjernen.

### Klinisk effekt

Effekten av pitolisant i behandling av overdreven søvnighet på dagtid (EDS) hos pasienter med obstruktiv søvnapné (OSA) har blitt studert i to sentrale kliniske studier: HAROSA I og HAROSA II.

HAROSA I studerte effekten og sikkerheten til pitolisant ved behandling av overdreven søvnighet på dagtid hos pasienter med obstruktiv søvnapné syndrom (OSA), og behandlet av kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP), men klaget fremdeles over overdreven søvnighet på dagtid (EDS). Dette var en prospektiv, multisenter, randomisert, dobbeltblind studie av pitolisant versus placebo, 12-ukers dobbeltblind fase. 244 pasienter ble analysert (183 pitolisant, 61 placebo), 83 % menn, gjennomsnitt 53 år, 12 % over 65 år. Pasienter hadde overdreven søvnighet på dagtid (et Epworth Sleepiness Scale [ESS]-resultat større enn eller lik 12) og ble utsatt for nCPAP-behandling i minimum 3 måneder og klaget fortsatt over overdreven søvnighet på dagtid til tross for innsatsen på forhånd for å oppnå en effektiv nCPAP.

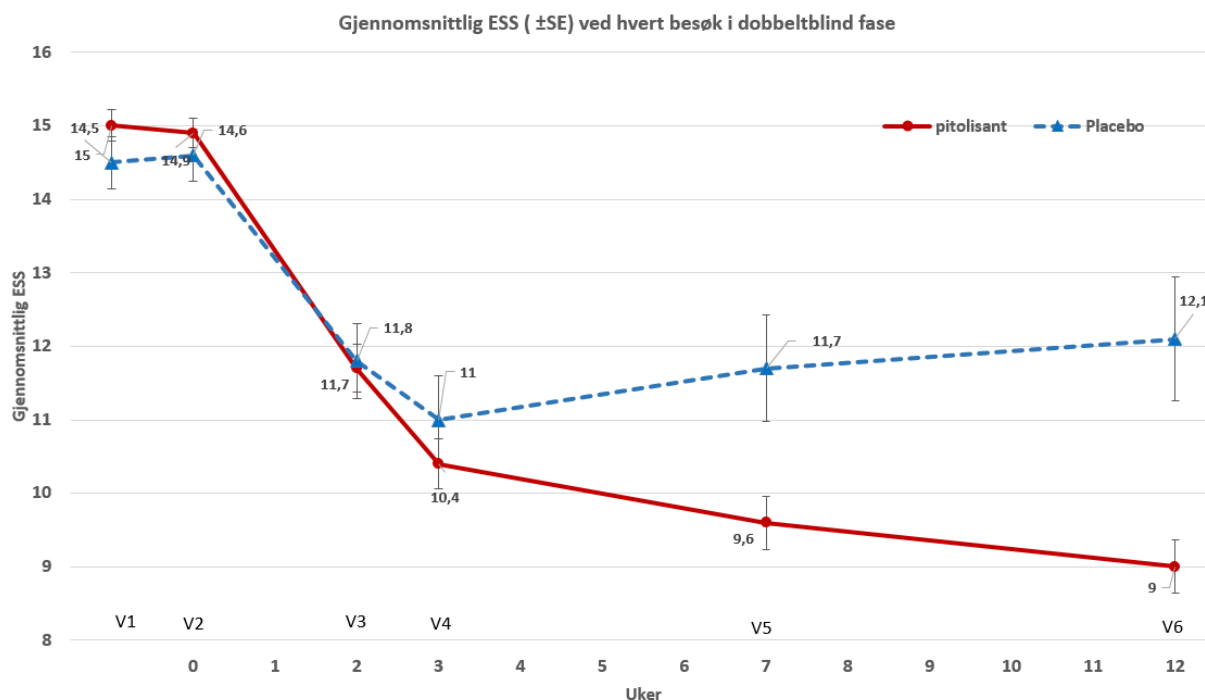
Den primære effektvariabelen var endringen i Epworth Scale Score (ESS) mellom baseline og behandlingsslutt. Under den dobbeltblinde fasen var den maksimale foreskrevne dosen 18 mg for 79,8 % av pasientene i den aktive behandlingsgruppen og for 88,5 % av pasientene i placebogruppen. Maksimal dose oppnås etter en tre-ukers titrering, og starter med 4,5 mg.

Etter 12 ukers DB-behandling ble det rapportert om en signifikant forbedring av ESS med pitolisant sammenlignet med placebo (tabell 1).

**Tabell 1: oversikt over effektresultater etter 12 uker i HAROSA I**

Parametere	Behandlingsgruppe (n)	Baselineresultat (ved V2)	Sluttresultat (ved V6)	Endring	Forskjell fra placebo 95 % KI	P-verdi
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 Endringer i Epworth-søvnighetskala (ESS) i P09-08-studien  
Dobbeltblind fase – ITT-populasjon (N=244)**



HAROSA II studerte effekten og sikkerheten til pitolisant ved behandling av overdreven søvnighet på dagtid hos pasienter med obstruktiv søvnapné syndrom (OSA) som nektet behandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP). Dette var en prospektiv, multisenter, randomisert, dobbeltblind studie av pitolisant versus placebo, 12-ukers dobbeltblind fase fulgt av en 40-ukers åpen forlengelsesfase. 268 pasienter ble analysert (201 pitolisant, 67 placebo), 75 % menn, gjennomsnitt 52 år, 12 % over 65 år. Pasienter hadde et resultat på Epworth Sleepiness Scale [ESS] større enn eller lik 12 og nektet å bli behandlet av nCPAP-terapi, og klaget fortsatt over overdreven søvnighet på dagtid.

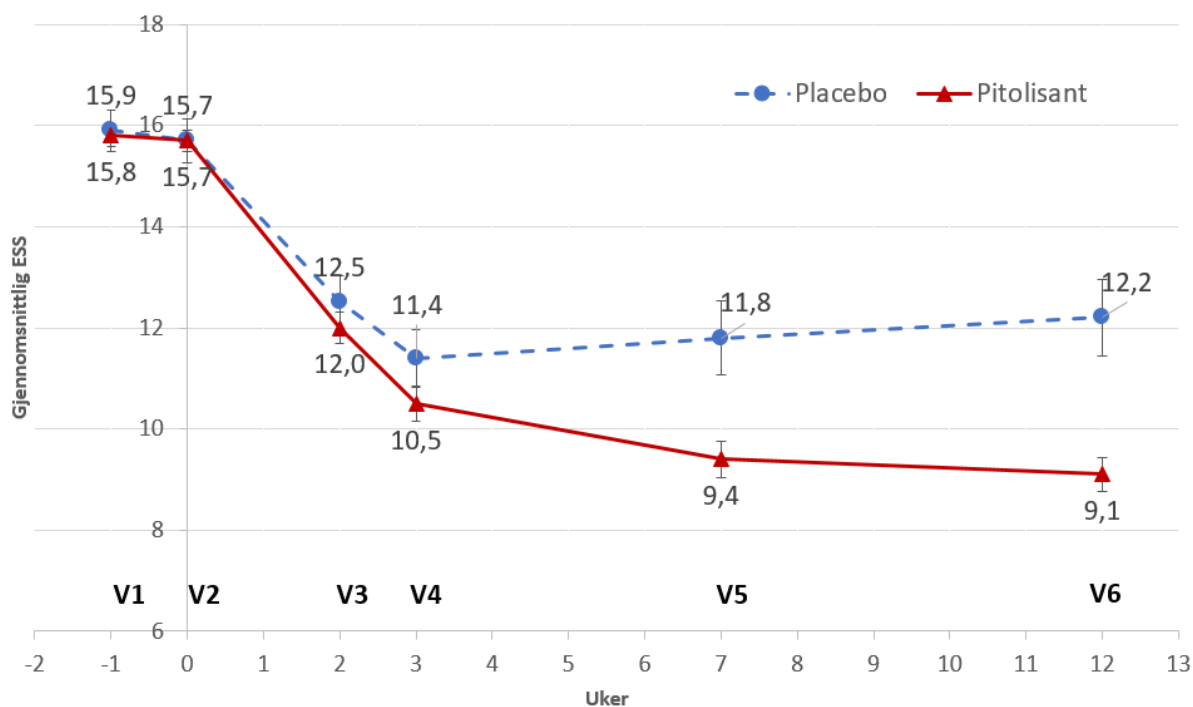
Den primære effektvariabelen var endringen i Epworth Scale Score (ESS) mellom baseline og behandlingsslutt. Under den dobbeltblinde fasen var den maksimale foreskrevne dosen 18 mg for 82,5 % av pasientene i den aktive behandlingsgruppen og for 86,6 % av pasientene i placebogruppen.

Etter 12 ukers DB-behandling ble en signifikant forbedring av ESS rapportert med pitolisant sammenlignet med placebo (ANCOVA-modell justert for ESS og BMI ved V2 og studiesenter som tilfeldig effekt) (Tabell 2).

**Tabell 2: Oversikt over effektresultater etter 12 uker i HAROSA II**

Parametere	Behandlingsgruppe (n)	Baselineresultat (ved V2)	Sluttresultat (ved V6)	Endring	Forskjell fra placebo 95 % KI	P-verdi
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 Endringer i Epworths søvnighetsskala (ESS) i P09-09-studien**  
**Dobbeltblind fase – ITT-populasjon (N=268)**  
 Gjennomsnittlig ESS ( $\pm$ SE) ved hvert besøk i dobbeltblind fase



I en utvidet analyse ble de to HAROSA-studiene sammenlignet og kombinert, og viste signifikante forbedringer av pitolisant sammenlignet med placebo på hovedparametrene (ESS, OSleR-test, Pichot Fatigue Scale og CGI).

**Tabell 3: Hovedeffektresultater i samlet analyse HAROSA I – HAROSA II**

	Middelverdi	95 % KI	p
OSleR Test <sup>(1)</sup>	1,18	1,02, 1,35	P=0,022
Pichot-utmattelsesskala <sup>(2)</sup>	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI <sup>(3)</sup>	-0,63	-0,84, -0,47	P<0,001

1) gjennomsnittlig forhold pitolisant/placebo

2) behandlingseffekt

3) forskjell pitolisant-placebo

#### Data fra åpen studie

Pasienter som deltok i den dobbeltblindede 12 ukers perioden av HAROSA I- og HAROSA II-studier, kunne delta i åpen fase over 40 uker. Det primære målet for den åpne fasen var langsiktig sikkerhet og effektivitet av pitolisant opptil 18 mg/dag. Vedlikehold av effekten av pitolisant i EDS hos OSA-pasienter er ikke fastslått i blindede, placebokontrollerte studier. I HAROSA I avbrøt 1,5 % av pasientene deltakelse i studien i den åpne fasen på grunn av manglende effekt og 4,0 % på grunn av bivirkninger. I HAROSA II avbrøt 1,3 % av pasientene deltakelse i studien i den åpne fasen på grunn av manglende effekt og 2,5 % på grunn av bivirkninger.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ozawade i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved obstruktiv søvnapné (OSA) (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos barn).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eksposeringen for pitolisant hos friske frivillige ble vurdert i studier med flere enn 200 studiedeltakere som fikk pitolisantdoser i enkeltadministrasjon på opptil 216 mg og i en varighet på opptil 28 dager.

### Absorpsjon

Pitolisant blir godt og raskt absorbert, og høyeste plasmakonsentrasjon nås ca. tre timer etter administrasjon. Steady-state (geometrisk gjennomsnitt, CV%)  $C_{max}$  og AUC for den terapeutiske dosen (18 mg) er henholdsvis 35,5 ng/ml (59,2 %) og 378 ng x h/ml (86,3 %).

Ved gjentatte administrasjoner oppnås «steady state» etter 5–6 administrasjonsdager, noe som fører til et økt nivå i serum rundt 2 ganger. Interindividuell variabilitet er ganske høy (Geom CV% på henholdsvis 59,2 og 86,3 for  $C_{max}$  og  $AUC_{0-24h}$ ), og noen frivillige viser avvikende høy profil (uten toleranseproblemer).

Farmakokinetikken til pitolisant påvirkes ikke av samtidig matinntak.

### Distribusjon

Pitolisant viser høy serumproteinbinding (91,4-95,2 %) og viser omtrent lik distribusjon mellom røde blodceller og plasma.

Pitolisant distribueres mye med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 5–10 L/kg.

### Biotransformasjon

Metabolismen av pitolisant hos mennesker er godt karakterisert og representerer den viktigste eliminasjonsveien. De viktigste ikke-konjugerte metabolittene er spaltede former av pitolisant som fører til inaktive hovedkarboksylsyremetabolitter, hvorav tre er store og i mindre grad fem hydroksylerte/N-oksydderivater i flere posisjoner funnet i urin og serum. Ved å kombinere bidraget av enzym bestemt *in vitro* med eksponeringen av hovedmetabolittene som er identifisert i massebalansestudien, er det estimerte totale bidraget av CYP-enzymet i pitolisantmetabolisme på 60 % for CYP2D6 og ~30 % for CYP3A4/3A5 når CYP2D6-fenotype er omfattende metaboliserer. Flere konjugerte metabolitter ble identifisert. De viktigste (inaktiv) var to glycinkonjugater av karboksylsyremetabolitter av pitolisant og et glukuronid av en ketonmetabolitt av monohydroksydesaturert pitolisant.

### Inhibering/induksjon

På levermikrosomer gir ikke pitolisant og de viktigste metabolittene noen signifikant hemming av aktiviteten til cytokromene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 eller CYP3A4 og uridindifosfat-glukuronosyltransferase-isoformene UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 opp til konsentrasjonen på 13,3  $\mu$ M, et nivå som er signifikant høyere enn nivåene som oppnås med terapeutisk dose. Pitolisant er en CYP2D6-hemmer med moderat potens ( $IC_{50} = 2,6 \mu$ M).

Basert på *in vitro* data kan pitolisant og hovedmetabolittene fremkalle CYP3A4 og CYP2B6 ved terapeutiske konsentrasjoner og ved ekstrapolarisering CYP2C, UGT-er og P-gp. En klinisk studie ble utført for å vurdere effekten av pitolisant på CYP3A4 og CYP2B6 ved bruk av midazolam og bupropion som henholdsvis et CYP3A4 og et CYP2B6-substrat. Pitolisant påvirker ikke farmakokinetikken til bupropion og er følgelig ikke en CYP2B6- eller en CYP1A2-induktor og skal betraktes som en borderline/svak induktor i klinisk relevante konsentrasjoner.

*In vitro*-studier viser at pitolisant verken er et substrat eller en hemmer av humant P-glykoprotein og brystkreftresistensprotein (BCRP). Pitolisant er ikke et substrat av OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant er ikke en signifikant hemmer av OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MATE2K i testet konsentrasjon. Pitolisant viser mer enn 50 % hemming mot OCT1 (organiske kationtransportører 1) ved 1,33  $\mu$ M, den ekstrapolerte  $IC_{50}$  av pitolisant er 0,795  $\mu$ M (se pkt. 4.5).

### Eliminasjon

Pitolisant har en plasmahalveringstid på 10–12 timer. Eliminasjonen oppnås hovedsakelig via urin (ca. 90 %) gjennom farmakologisk inaktiv-ikke-konjugerte og glycin- og glukuronidkonjugerte metabolitter. En liten brøkdel (2,3 %) ble gjenvunnet i avføring.

### Linearitet/non-linearitet

En krysstudievurdering av enkeltdosedata viser at eksponering av pitolisant øker proporsjonalt med doser mellom 18 og 216 mg pitolisant, men litt mer enn dose-proporsjonalt over det kliniske doseområdet 4,5 til 18 mg.

#### Spesielle populasjoner

Det er usannsynlig at det er noen klinisk relevante forskjeller i PK for pitolisant på grunn av kjønn. Pitolisant har ikke blitt studert i overvektig populasjon med BMI >40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Eldre*

Farmakokinetikken til friske frivillige fra 68 til 80 år er ikke annerledes enn hos yngre pasienter (fra 18 til 45 år). Hos pasienter over 80 år, viser kinetikken en liten variasjon, som ikke har klinisk relevans. Begrenset data er tilgjengelig for eldre. Derfor skal dosen justeres i forhold til og leverstatusen deres (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (stadium 2 til 4 i henhold til den internasjonale klassifiseringen av kronisk nyresykdom, dvs. kreatinin-clearance mellom 15 og 89 ml/min) var det en tendens til økning av C<sub>max</sub> og AUC med en faktor på 2,5 (se pkt. 4.2). Den underliggende mekanismen er ukjent.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) økte AUC med en faktor på 1,4 mens det ikke var noen endringer i C<sub>max</sub>, sammenlignet med normale, friske frivillige.

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) økte AUC med en faktor på 2,4 mens det ikke var noen endringer i C<sub>max</sub> (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken til pitolisant etter gjentatt administrasjon hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, er ennå ikke vurdert.

#### *Etnisitet*

Alle studier har hovedsakelig blitt gjennomført på kaukasiske pasienter (Kaukasisk = 270; Svart = 38; Asiatisk = 20; Andre = 3). Basert på data samlet inn av søkeren, kan det se ut som at eksponeringen er den samme uavhengig av rase.

#### *CYP2D6-fenotyper og CYP3A-polymorfisme*

Eksponeringen for pitolisant var høyere hos dårlige CYP2D6-metaboliserere etter én dose og ved steady-state; C<sub>max</sub> og AUC<sub>(0-tau)</sub> var omtrent 2,7 ganger og 3,2 ganger større på dag 1 og 2,1 ganger og 2,4 ganger på dag 7. Halveringstiden for pitolisant i serum var lenger hos dårlige CYP2D6-metaboliserere sammenlignet med omfattende metaboliserere.

Hos pasienter som er middels kraftige, omfattende (normale) eller ultrasnake CYP2D6-metaboliserere, er CYP2D6 det viktigste enzymet som er involvert i biotransformasjonen av pitolisant, mens CYP3A er involvert i mindre grad. Det er usannsynlig at genetiske polymorfier i CYP3A4 og CYP3A5 har en signifikant effekt på farmakokinetikken til pitolisant.

Hos disse pasientene vil CYP2D6-hemmere ha en effekt på farmakokinetikken til pitolisant, ikke CYP3A-hemmere. Hos pasienter som er ultrasnake CYP2D6-metaboliserere, kan CYP3A-induktorer føre til en enda raskere eliminering av pitolisant og lavere eksponering sammenlignet med de andre undergruppene. Dette kan føre til eksponering under terapeutiske konsentrasjoner.

Hos pasienter som er dårlige CYP2D6-metaboliserere eller er mellomstore-, omfattende- eller ultrasnake CYP2D6-metaboliserere som tar CYP3A-induktorer, er CYP3A signifikant involvert i biotransformasjonen av pitolisant, og CYP2D6 er involvert i mindre grad. Bare under disse forholdene kan genetiske polymorfier i CYP3A4 og 3A5 ha en signifikant effekt på farmakokinetikken til pitolisant.

Hos pasienter som er dårlige CYP2D6-metaboliserere, vil CYP3A-hemmere og -indusere ha en effekt på farmakokinetikken til pitolisant og CYP2D6-hemmere i mye mindre grad. Hos pasienter som er mellomstore-, omfattende- eller ultrasnake CYP2D6-metaboliserere som tar en CYP3A-induserer, vil en CYP3A-hemmer føre til en reduksjon i CYP3A-bidraget til den totale metabolismen. Eksponeringen er imidlertid mest sannsynlig lik den hos forsøkspersoner som ikke tar en CYP3A-

induser. I denne underpopulasjonen er det derfor lite sannsynlig at CYP3A-hemmer påvirker farmakokinetikken til pitolisant.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Forbigående, reversible episoder med kramper oppstod ved  $T_{max}$ , hos rotter. Dette kan skyldes overskudd av metabolitt i denne arten, men ikke hos mennesker. Hos aper ble det ved de høyeste dosene rapportert om forbigående CNS-relaterte kliniske tegn, inkludert emese, skjelvinger og kramper. Ved de høyeste dosene ble ingen histopatologiske endringer registrert hos aper, og rotter ga noen begrensede histopatologiske endringer i noen organer (lever, duodenum, thymus, binyrene og lungene).

Pitolisant blokkerte hERG-kanal med en  $IC_{50}$  som overskred terapeutiske konsentrasjoner og forårsaket en lett forlengelse av QTc hos hunder.

I prekliniske studier ble studier av narkotikaavhengighet og narkotikamisbruk utført på mus, rotter og aper. Men ingen endelig konklusjon kunne trekkes fra studier om toleranse, avhengighet og selvadministrering.

Pitolisant var verken gentoksisk eller kreftfremkallende.

Teratogen effekt fra pitolisant ble observert ved maternelle giftige doser (sikkerhetsmarginer for teratogenisitet 7,3 og 2,6 hos henholdsvis rotter og kaniner). Ved høye doser forårsaket pitolisant avvik i spermmorfologi og redusert motilitet uten betraktelig effekt på fertilitetsindeks i hannrotter, reduserte prosentandelen levende fostre og økte post-implanteringstap hos hunnrotter (sikkerhetsmargin på 2,3). Dette forårsaket en forsinkelse i post-natal utvikling (sikkerhetsmargin på 2,3).

Det viste seg at pitolisant/metabolitter krysser placentabarrieren og utskilles i morsmelk hos dyr.

Toksisitetsstudier hos ungdom

Toksisitetsstudier hos ungrøtter viste at administrasjon av høye doser med pitolisant fremkalte en doserelatert mortalitet og episoder med kramper som kan tilskrives overskudd av metabolitt hos rotter, noe som ikke er tilfellet hos mennesker.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Krosprovidon type A (E 1202)

Talkum (E 553b)

Magnesiumstearat

Kolloidal vannfri silika (E 551)

#### Drasjering

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioksid (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talkum (E 553b)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Polyetylenflaske med høy tetthet (HDPE) med manipuleringsikker og barnesikret skruelukk av polypropylen utstyrt med tørkemiddel (silicagel).

#### Ozawade 4,5 mg

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 flaske med 30 tabletter eller 1 flaske med 90 tabletter.

#### Ozawade 18 mg

Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 flaske med 30 tabletter eller 1 flaske med 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrike  
Tlf.: +33 (0)1 47 03 66 33  
Faks: +33 (0)1 47 03 66 30  
e-post: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.





## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ozawade 4,5 mg filmdrasjerte tabletter  
pitolisant

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 4,45 mg pitolisant.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ozawade 4,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ozawade 4,5 mg filmdrasjerte tabletter  
pitolisant  
oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

BN

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 tabletter  
90 tabletter

**6. ANNET**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ozawade 18 mg filmdrasjerte tabletter  
pitolisant

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 17,8 mg pitolisant.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ozawade 18 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ozawade 18 mg filmdrasjerte tablett  
pitolisant  
oral bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 tablett  
90 tablett

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Ozawade 4,5 mg filmdrasjerte tabletter Ozawade 18 mg filmdrasjerte tabletter pitolisant

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon..
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ozawade er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ozawade
3. Hvordan du bruker Ozawade
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ozawade
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ozawade er og hva det brukes mot**

Ozawade er et legemiddel som inneholder virkestoffet pitolisant.

Ozawade brukes til voksne med obstruktiv søvnapné for å behandle overdreven søvnighet på dagtid. Den brukes når søvnighet oppstår til tross for behandling med kontinuerlig positivt luftveistrykk (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) eller til pasienter som ikke har tolerert CPAP-behandling.

Obstruktiv søvnapné (OSA) er en tilstand som får deg til å slutte å puste i minst 10 sekunder under søvn. Dette kan føre til overdreven søvnighet på dagtid og en tendens til å plutselig sovne i upassende situasjoner (søvnanfall).

Virkestoffet, pitolisant, virker på reseptorer på celler i hjernen som er med på å fremme årvåkenhet. Denne effekten bidrar til å redusere søvnighet og tretthet på dagtid.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Ozawade**

##### **Bruk ikke Ozawade dersom du**

- er allergisk overfor pitolisant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- har alvorlige leverproblemer, siden pitolisant vanligvis brytes ned i leveren, og høye nivåer kan bygge seg opp hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- ammer.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du tar Ozawade hvis noe av følgende gjelder deg:

- Hvis du tidligere har hatt angst eller depresjon med selvmordstanker.
- Hvis du har problemer med leveren, siden dosen kanskje må justeres.

- Hvis du har magesår eller tar legemidler som kan irritere magen, slik som legemidler som reduserer betennelser, siden gastriske reaksjoner kan oppstå med Ozawade.
- Hvis du er svært overvektig eller undervektig, ettersom vekten din kan øke eller bli redusert mens du tar Ozawade.
- Hvis du har hjerteproblemer. Legen din skal kontrollere dette regelmessig når du tar Ozawade.
- Hvis du har alvorlig epilepsi.

Hvis noe av dette gjelder deg, skal du snakke med lege eller apotek før du bruker Ozawade.

Ozawade skal ikke erstatte din grunnleggende behandling mot obstruktiv søvnapné, slik som CPAP. Du bør fortsette med slik behandling i tillegg til Ozawade.

## **Barn og ungdom**

Barn og ungdom skal ikke behandles med Ozawade.

## **Andre legemidler og Ozawade**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Ozawade kan endre virkningen til andre legemidler, og andre legemidler kan endre virkningen til Ozawade. Det kan hende legen må justere dosen din.

Snakk med lege eller apotek dersom du tar noen av følgende legemidler:

- antidepressiver (legemidler mot depresjon) som klomipramin, duloksetin, fluoksetin, imipramin, mirtazapin, paroksetin og venlafaksin
- bupropion, brukt enten mot depresjon eller som et hjelpemiddel for røykeslutt
- legemidler til behandling av allergier, såkalte antihistaminer, som feniraminmaleat, klorfeniramin, difenhydramin, prometazin, mepyramin, doksylamin
- rifampicin, et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose og enkelte andre infeksjoner
- legemidler mot epilepsi (for å forhindre anfall), som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin
- legemidler til behandling av hjertesykdom, som digoksin og kinidin
- prikkperikum (johannesurt, *Hypericum perforatum*), plantebasert preparat mot depresjon
- cinacalcet, brukt til behandling av sykdom i biskjoldkjertelen
- terbinafin, brukt til behandling av soppinfeksjoner
- legemidler mot diabetes, som metformin og repaglinid
- legemidler til behandling av kreft, som docetaxel og irinotekan
- cisaprid, brukt til behandling av gastroøsofageal refluksykdom (som kan medføre halsbrann/sure oppstøt)
- pimozid, brukt til behandling av psykiske lidelser
- halofantrin, brukt til behandling av malaria
- efavirenz, et antiviralt legemiddel til behandling av HIV-infeksjon
- morfin, brukt til behandling av sterke smerter
- paracetamol, brukt til behandling av smerter
- antikoagulerende legemidler (legemidler som forhindrer blodpropp), som dabigatran og warfarin
- probenecid, brukt til behandling av urinsyregikt
- legemidler til behandling av smerte, betennelse og feber, som acetylsalisylsyre (aspirin), diklofenak, ibuprofen, meloksikam og naproksen
- hormonbasert prevensjonsmiddel, se også avsnittet «Graviditet» nedenfor.

## **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### Graviditet

Du bør ikke ta Ozawade under graviditet med mindre du og legen din bestemmer at du må ta det. Det er ikke nok informasjon om risikoen for å ta Ozawade under graviditet. Hvis du er kvinne, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen med Ozawade og i minst 21 dager etter avsluttet behandling. Ettersom Ozawade kan redusere effekten av hormonbasert prevensjonsmiddel, må en alternativ prevensjonsmetode benyttes.

### Amming

Du må slutte å amme når du begynner å ta Ozawade. Ozawade går over i melk hos dyr.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan føle deg trøtt eller konsentrasjonsevnen din kan bli svekket. Vis forsiktighet ved aktiviteter som krever full oppmerksomhet, som bilkjøring og bruk av maskiner. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker på hvordan tilstanden din påvirker din evne til å kjøre bil.

## **3. Hvordan du bruker Ozawade**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandlingen startes vanligvis med en dose på 4,5 mg én gang daglig, og økes gradvis i løpet av tre uker til dosen som passer best for deg. Legen kan når som helst øke eller redusere dosen avhengig av hvor god effekt du har av legemidlet og hvor godt du tåler det. Maksimal daglig dose er 18 mg.

Det kan ta noen dager før du merker virkningen av legemidlet, og maksimal effekt oppnås vanligvis etter noen få uker.

Ikke endre Ozawade-dosen på egenhånd. Eventuelle endringer i dosen må forskrives og overvåkes av legen din.

Ta én tablett på 4,5 mg for en dose på 4,5 mg.

Ta to tabletter på 4,5 mg for en dose på 9 mg.

Ta én tablett på 18 mg for en dose på 18 mg.

Ozawade skal tas én gang daglig. Tabletten skal svelges og tas om morgenen når du spiser frokost. Dosen med Ozawade skal ikke tas om ettermiddagen, siden du da kan få problemer med å sovne om kvelden.

### **Dersom du tar for mye av Ozawade**

Hvis du tar for mange tabletter med Ozawade, må du straks kontakte nærmeste legevakt eller sykehus eller snakke med lege eller apotek. Du kan få hodepine eller magesmerter, eller bli kvalm eller irritabel. Du kan også få problemer med å sove. Ta med deg dette pakningsvedlegget og eventuelle tabletter som er igjen.

### **Dersom du har glemt å ta Ozawade**

Hvis du glemmer å ta legemidlet, skal du ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Ozawade**

Du skal fortsette å ta Ozawade så lenge legen har sagt. Du skal ikke plutselig slutte å ta Ozawade på egen hånd.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Svært vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Hodepine

**Vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Vanskeligheter med å sove, søvnproblemer, angst
- Følelse av at enten en selv eller verden rundt er i bevegelse (vertigo)
- Høyt blodtrykk
- Kvalme, følelse av ubehag i magen, diaré
- Smerter og ubehag

**Mindre vanlige bivirkninger** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Virusinfeksjon i øvre luftveier (forkjølelse), forkjølelssår
- Endring i blødningsanalyser, unormale blodverdier relatert til leverfunksjonen, forhøyet blodtrykk, økning av kolesterolnivået i blodet
- Alkoholintoleranse, økt appetitt, lavt blodsukkernivå, endring i kroppsvekt
- Irritabilitet, forvirringstilstand, frykt, panikkreaksjon, endret eller økt seksuell interesse, depresjon, nervøsitet
- Tap av balanse, problemer med søvnrytme, nedsatt smak, plutselige og uforutsigbare faser av mobilitet og immobilitet, migrene, søvnparalyse, tap av evnen til å utføre fysiske aktiviteter
- Tørt øye, lysglint eller flytende flekker i synsfeltet
- Ringing eller summing i øret
- Uregelmessig hjerterytme, hjertebank, rask hjerterytme, unormal hjerterytme
- Hetetokter
- Gjesping, hoste, pustevansker om natten
- Forstoppelse, munntørrehet, sykdom i mage-tarm-kanalen, betennelse i mage-tarm-kanalen, misfarget avføring, dårlig ånde, luftplager, endetarmsblødning, økt spyttutskillelse
- Hudutslett, kløe i ansiktet, rødhet i huden, kaldsvette, overdreven svetting, nattesvette, unormal høy følsomhet i huden overfor sollys
- Ubehag i armer og ben, muskelspasmer, muskelsmerter, leddsmerter, senesmerter
- Hyppig vannlating
- Tretthet (utmattelse), varmfølelse, tørste

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Ozawade

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.



Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ozawade**

Virkestoffet er pitolisant.

#### Ozawade 4,5 mg tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 4,45 mg pitolisant.

#### Ozawade 18 mg tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 17,8 mg pitolisant.

Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, talkum, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol 3350.

### **Hvordan Ozawade ser ut og innholdet i pakningen**

Ozawade 4,5 mg er en hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett på 3,7 mm, merket med «5» på den ene siden.

Ozawade 18 mg er en hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett på 7,5 mm, merket med «20» på den ene siden.

Ozawade er tilgjengelig i bokser med 30 tabletter eller 90 tabletter.

Ozawade 4,5 mg: Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 boks med 30 tabletter eller pakninger som inneholder 1 boks med 90 tabletter.

Ozawade 18 mg: Tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 boks med 30 tabletter eller pakninger som inneholder 1 boks med 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrike

### **Tilvirker**

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bioprojet Pharma

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Bioprojet Pharma

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

#### **Ísland**

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

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

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

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.  
Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).