

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ozawade 4,5 mg comprimidos recubiertos con película

Ozawade 18 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ozawade 4,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene clorhidrato de pitolisant equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

Ozawade 18 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene clorhidrato de pitolisant equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Ozawade 4,5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo, biconvexo, de 3,7 mm de diámetro y marcado con «5» en una cara.

Ozawade 18 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo, biconvexo, de 7,5 mm de diámetro y marcado con «20» en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Ozawade está indicado para la mejora del estado de vigilia y la reducción de la somnolencia diurna excesiva (EDS, por sus siglas en inglés) en pacientes adultos con apnea obstructiva del sueño (AOS) cuya EDS no se ha tratado de forma satisfactoria mediante la terapia primaria para la AOS, como la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés) o en pacientes que no han tolerado la terapia.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la AOS y el riesgo cardiovascular. La AOS debe reevaluarse anualmente.

Ozawade no es una terapia para la obstrucción de las vías respiratorias subyacente en los pacientes con AOS. La terapia primaria para la AOS se debe mantener y volver a aplicar de forma periódica en los pacientes que no la toleran.

#### Posología

Pitolisant se debe administrar con la dosis efectiva más baja, en función de la respuesta y la tolerancia de cada paciente, con un ajuste ascendente sin superar la dosis de 18 mg/día:

- Semana 1: dosis de inicio 4,5 mg (un comprimido de 4,5 mg) al día.

- Semana 2: se puede aumentar la dosis a 9 mg (dos comprimidos de 4,5 mg) al día.
- Semana 3: se puede aumentar la dosis a 18 mg (un comprimido de 18 mg) al día o disminuir a 4,5 mg (un comprimido de 4,5 mg) al día.

En cualquier momento se puede disminuir (hasta 4,5 mg al día) o aumentar (hasta 18 mg al día) la dosis en función de la valoración del médico y la respuesta del paciente.

La dosis diaria total se debe administrar como una dosis única por la mañana durante el desayuno.

#### *Mantenimiento de la eficacia*

El médico debe evaluar periódicamente la eficacia del tratamiento, debido a que los datos de la eficacia a largo plazo son limitados (ver sección 5.1).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos en personas de edad avanzada son limitados. Por tanto, se debe ajustar la dosis con arreglo a la respuesta y tolerancia individual.

En las personas de edad avanzada, el índice de insomnio notificado es más elevado, y la dosis se debe ajustar en consonancia (ver sección 4.8).

##### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis.

##### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), debido a la semivida más prolongada prevista y una mayor exposición, el período de ajuste debe ser de dos semanas en pasos de ajuste ascendente de la dosis, en vez de una después de iniciar el tratamiento, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada se podría considerar un ajuste de dosis en función de la respuesta y la tolerancia individual (ver sección 5.2).

Pitolisant está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

##### *Población pediátrica*

No existe un uso relevante de Ozawade en la población pediátrica en la apnea obstructiva del sueño (AOS).

##### *Fenotipo de metabolizadores para CYP2D6 (si se conoce)*

En comparación con los metabolizadores extensivos de CYP2D6, se observa una mayor exposición sistémica (hasta 3 veces mayor) en los metabolizadores lentos de CYP2D6 y una menor exposición (0,8 veces menor) en los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6. No se observan diferencias en la exposición sistémica entre los metabolizadores extensivos e intermedios de CYP2D6.

En el ajuste ascendente, el incremento de la dosis debe tener en cuenta esta mayor exposición en los metabolizadores lentos de CYP2D6, y podría considerarse un ajuste de la dosis en los pacientes con genotipo conocido de metabolizadores lentos de CYP2D6 en función de la respuesta y la tolerancia individual (ver sección 5.2). Asimismo, actualmente no se puede recomendar ninguna dosis para los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 que toman un inductor de CYP3A, ya que en estos momentos se desconoce la FC en esta subpoblación.

#### Forma de administración

Vía oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactancia (ver sección 4.6).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Trastornos psiquiátricos

Pitolisant se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos como pueda ser un cuadro de ansiedad grave o depresión grave con riesgo de ideación suicida. Se ha notificado ideación suicida en pacientes con antecedentes psiquiátricos tratados con pitolisant.

##### Insuficiencia hepática

Pitolisant se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y la pauta posológica se debe ajustar según la sección 4.2.

##### Trastornos digestivos

Se han notificado reacciones de trastornos digestivos con pitolisant, por lo que se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos digestivos asociados a la secreción ácida (ver sección 4.8) o cuando se administra conjuntamente con irritantes gástricos como los corticoesteroides o AINE (ver sección 4.5).

##### Trastornos de la nutrición

Pitolisant se debe administrar con precaución en pacientes con obesidad grave o anorexia grave (ver sección 4.8). En caso de pérdida de peso importante, el médico debe reconsiderar el tratamiento.

##### Trastornos cardíacos

En dos estudios específicos sobre el QT, las dosis supraterapéuticas de pitolisant (6-12 veces superiores a la dosis terapéutica, es decir de 108 a 216 mg) se observó una prolongación de suave a moderada del intervalo QTc (10-13 ms). Se deben vigilar atentamente los pacientes con trastorno cardíaco, hipertensión, con riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes (ACAI), que siguen un tratamiento conjunto con otros medicamentos que prolongan el QT o que aumentan el riesgo de trastornos de repolarización o que siguen un tratamiento conjunto con medicamentos que aumentan significativamente la razón media de  $C_{\text{máx}}$  y AUC de pitolisant (ver sección 4.5) o bien los pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada (ver las secciones 4.4 y 4.5).

##### Epilepsia

Se observaron convulsiones con dosis altas en estudios con animales (ver sección 5.3). En los estudios clínicos, se notificó un caso de empeoramiento de la epilepsia en un paciente epiléptico. Se deben tomar precauciones en el caso de pacientes con epilepsia grave.

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y al menos durante 21 días tras la interrupción del tratamiento (basado en la semivida de pitolisant/metabolitos). Pitolisant puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por tanto, se debe utilizar otro método anticonceptivo seguro si la paciente estuviese tomando anticonceptivos hormonales (ver las secciones 4.5 y 4.6).

##### Interacciones farmacológicas

Se debe evitar la combinación de pitolisant con sustratos de CYP3A4 y con un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5).

#### Abuso del medicamento, efecto de rebote

En un estudio específico, pitolisant no mostró signos, o mostró signos muy bajos, de abuso a la dosis terapéutica actual de 36 mg y a dosis de hasta 216 mg; en consecuencia, el potencial de abuso del fármaco o consumo recreativo de drogas es muy bajo.

No se ha notificado ningún efecto de rebote durante los estudios clínicos. Sin embargo, se debe supervisar la interrupción del tratamiento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Interacciones farmacodinámicas**

##### Antidepresivos

Se debe utilizar una alternativa en los pacientes que tomen antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos con propiedades antihistamínicas de los receptores H1 (por ejemplo, imipramina, clomipramina y mirtazapina) ya que pueden influir en la eficacia de pitolisant, y pueden disminuir el efecto de la histamina endógena que el tratamiento libera en el cerebro.

##### Antihistamínicos

Se debe utilizar una alternativa en los pacientes que tomen antihistamínicos (antagonistas de los receptores H1) que atraviesan la barrera hematoencefálica (por ejemplo, maleato de feniramina, clorfeniramina, difenhidramina, prometazina, mepiramina y doxilamina) ya que pueden influir en la eficacia de pitolisant.

Sustancias que prolongan el QT o que aumentan el riesgo de trastornos de repolarización (por ejemplo, haloperidol, risperidona, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, loratadina y sildenafil)

Se debe vigilar estrechamente la combinación con pitolisant (ver sección 4.4).

#### **Interacciones farmacocinéticas**

En sujetos con metabolizadores intermedios, extensivos (normales) o ultrarrápidos de CYP2D6, éste es la principal enzima que interviene en la biotransformación de pitolisant y CYP3A interviene en menor medida. En sujetos con metabolizadores lentos de CYP2D6 o con metabolizadores ultrarrápidos, extensivos o intermedios de CYP2D6 que toman inductores de CYP3A, éste interviene de forma significativa en la biotransformación de pitolisant y CYP2D6 interviene en menor medida.

##### *Medicamentos que afectan al metabolismo de pitolisant*

###### **- Inhibidores de CYP2D6**

Es muy probable que los inhibidores de CYP2D6 tengan un efecto en la farmacocinética de pitolisant en los sujetos con metabolizadores intermedios, extensivos o ultrarrápidos de CYP2D6 y que no toman inductores de CYP3A, pero no en los sujetos con metabolizadores extensivos, intermedios o lentos de CYP2D6 o con metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 y que toman inductores de CYP3A. Se podría considerar un ajuste de la dosis durante la combinación, en función de la respuesta y la tolerancia individual.

La administración conjunta de pitolisant con paroxetina aumenta significativamente la razón media de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-72h}$  de pitolisant aproximadamente 1,5 y 2 veces, respectivamente. Dada la doble exposición al pitolisant, se debe realizar con precaución la administración conjunta con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropión, quinidina, terbinafina y cinacalcet).

- Inductores enzimáticos

Es muy probable que los inductores de CYP3A tengan un efecto sobre la farmacocinética de pitolisant en los metabolizadores lentos de CYP2D6 y en los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 y actualmente se desconoce su efecto en estas poblaciones. Se debe realizar una vigilancia clínica cuando se combinan ambos principios activos, así como un ajuste de la dosis durante la combinación y una semana después del tratamiento con inductores.

La administración conjunta de pitolisant con rifampicina en dosis múltiples reduce significativamente la razón media de  $C_{máx}$  y AUC de pitolisant aproximadamente 0,6 y 0,5 veces, respectivamente. Por consiguiente, la coadministración de pitolisant con inductores de CYP3A4 potentes (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína) se debe realizar con precaución. Se debe tomar precaución cuando se toma conjuntamente pitolisant con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), debido a su fuerte efecto inductor de CYP3A4,

- Inhibidores de CYP3A4

Es muy probable que los inhibidores de CYP3A tengan un efecto sobre la farmacocinética de pitolisant en los metabolizadores lentos de CYP2D6 y actualmente se desconoce su efecto en esta población.

Se evaluó la combinación de pitolisant con zumo de pomelo e itraconazol en voluntarios sanos. No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa con ninguna de estas combinaciones. Sin embargo, según la vía de biotransformación, es preciso actuar con precaución en el caso de pacientes con metabolizadores lentos de CYP2D6 debido a una importante disminución del aclaramiento y a un aumento de la exposición.

- Otros

En un estudio clínico de dosis múltiples, la combinación de pitolisant con probenecid disminuye la AUC aproximadamente 0,7 veces. Se desconoce el mecanismo subyacente. Se podría considerar un ajuste de la dosis durante la combinación, en función de la respuesta y la tolerancia individuales.

*Medicamentos con los que pitolisant puede afectar al metabolismo*

- Sustratos de CYP3A4 y CYP2B6

Un estudio clínico de inducción mostró que pitolisant es un inductor débil de CYP3A (reducción de 0,2 veces en la exposición al midazolam). Por tanto, se debe evitar la combinación de pitolisant con sustratos de CYP3A4 y con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, inmunodepresores, docetaxel, inhibidores de la proteína quinasa, cisaprida, pimozida y halofantrina) (ver sección 4.4). Se deben tomar precauciones a través de un control clínico de su eficacia con otros sustratos de CYP3A4, CYP2C (repaglinida, fenitoína y warfarina), P-gp (dabigatrán y digoxina) y UGT (morfina, paracetamol e irinotecán).

Pitolisant puede disminuir la exposición a los anticonceptivos orales y se debe utilizar un método anticonceptivo adicional fiable (ver sección 4.6).

- Sustratos de OCT1

Pitolisant puede ser un inhibidor clínicamente significativo de OCT1 según datos *in vitro* y se puede producir una interacción clínicamente significativa con los sustratos de OCT1 (por ejemplo, metformina).

Se recomienda precaución a la hora de administrar pitolisant con un sustrato de OCT1 (por ejemplo, metformina [biguanidas]) aunque no se haya establecido la relevancia clínica de este efecto (ver sección 5.2).

- Otros

Se evaluó la combinación de pitolisant con modafinilo u oxibato de sodio en voluntarios sanos, a dosis terapéuticas. No se observó ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa ni con modafinilo ni con oxibato de sodio y no se requiere un ajuste de la dosis cuando pitolisant se administra de forma conjunta con los tratamientos actuales de los síntomas de AOS.

Pitolisant disminuye la exposición a olanzapina 0,3 veces.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y al menos durante 21 días tras la interrupción del tratamiento (basado en la semivida de pitolisant/metabolitos). Pitolisant/metabolitos puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por tanto, se debe utilizar otro método anticonceptivo seguro si la paciente está tomando anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5).

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de pitolisant en mujeres embarazadas o bien estos son muy limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluida la teratogenicidad. En ratas, se ha demostrado que pitolisant/metabolitos atraviesa la barrera placentaria (ver sección 5.3).

Pitolisant no se debe utilizar durante el embarazo a menos que los posibles beneficios compensen los posibles riesgos para el feto.

### Lactancia

Los estudios en animales han demostrado que pitolisant/metabolitos se excreta en la leche materna. Por tanto, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con pitolisant (ver sección 4.3).

### Fertilidad

Los estudios en animales han revelado efectos en los parámetros seminales, sin que hubiese ninguna repercusión significativa en la función reproductora de los machos, así como una reducción del porcentaje de fetos vivos en las hembras tratadas (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de pitolisant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Los pacientes con niveles anormales de somnolencia que toman pitolisant deben ser advertidos de que su estado de vigilia puede no volver a la normalidad. Los pacientes con un nivel excesivo de somnolencia diurna, incluidos los que toman pitolisant, deben someterse con frecuencia a una reevaluación de su nivel de somnolencia y, si procede, ser advertidos de que eviten conducir coches o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza 12,4 %, insomnio (todos los tipos) 8,9 %, náuseas 3,3 %, ansiedad 2,2 %, dolor abdominal 2,8 %, vértigo 1,7 % y diarrea 1 %.

### Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con pitolisant durante los estudios clínicos, y se enumeran según el término MedDRA preferente, con arreglo a la clasificación por órgano y sistema y a la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ),

poco frecuente ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ) y muy rara ( $< 1/10\ 000$ ). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>
Infecciones e infestaciones			Herpes zóster Infección vírica de las vías respiratorias altas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento del colesterol en sangre Aumento de la tensión arterial Aumento de los triglicéridos en sangre Aumento de enzimas hepáticas Aumento de las transaminasas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Intolerancia al alcohol Aumento del apetito Hipoglucemia Pérdida de peso Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos		Insomnio (todos los tipos) Trastornos de ansiedad Trastornos del sueño	Despertar confuso Alteraciones y trastornos de estado depresivo Miedo Irritabilidad Trastornos nerviosos Trastornos de la libido Reacción de pánico Síndrome de abstinencia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		Trastorno del ritmo circadiano del sueño Mareos Disgeusia Hiperactividad psicomotora Migraña Parálisis del sueño Hipotonía
Trastornos oculares			Ojo seco Fotopsia
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Acúfenos
Trastornos cardíacos			Bloqueo auriculoventricular de primer grado Palpitaciones Taquicardia Extrasístoles ventriculares



			Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma Aumento de la frecuencia cardíaca
Trastornos vasculares		Hipertensión	Bochorno
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Bostezo Tos Disnea nocturna
Trastornos digestivos		Náuseas/vómitos Dolor y malestar abdominal Diarrea	Estreñimiento Boca seca Enterocolitis Alteración del color de las heces Trastornos digestivos Mal aliento Flatulencia Hemorragia rectal Hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Exantema Hiperhidrosis Prurito Eritema Sudoración fría Sudores nocturnos Dermatitis solar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Malestar en las extremidades Espasmos musculares Mialgia Artralgia Tendonitis
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor y malestar	Astenia Pirexia Sed

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Dolores de cabeza e insomnio*

Durante los estudios clínicos en la indicación de AOS, se notificaron episodios de dolor de cabeza e insomnio (12,4 % y 8,9 %) con mayor frecuencia en mujeres (dolor de cabeza e insomnio) y en pacientes de edad avanzada (insomnio). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de suaves a moderadas (ver sección 4.2). La dosis debe ajustarse en consonancia.

##### *Trastornos gástricos*

Se han notificado trastornos digestivos causados presuntamente por hiperacidez durante los estudios clínicos en el 3,5 % de los pacientes que tomaban pitolisant. Se notifican índices más elevados en mujeres. Estos efectos fueron principalmente de suaves a moderados. Si persisten, podría iniciarse un tratamiento correctivo con un inhibidor de la bomba de protones.

##### *Pacientes con un índice de masa corporal (IMC) bajo/normal (< 25)*

Se han notificado dolor de cabeza, insomnio, náuseas y ansiedad en índices más elevados en pacientes con IMC bajo/normal. La dosis se debe ajustar en consonancia.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

Entre los síntomas de sobredosis con pitolisant se pueden incluir dolor de cabeza, insomnio, irritabilidad, náuseas y dolor abdominal.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis, se recomiendan la hospitalización y el control de las funciones vitales. No se ha identificado un antídoto específico.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX11.

#### Mecanismo de acción

Pitolisant es un antagonista/agonista inverso de los receptores H3 de la histamina activo por vía oral que, mediante el bloqueo de los autorreceptores de la histamina, aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas del cerebro, un gran sistema de activación cerebral con proyecciones que se extienden por todo el cerebro. Pitolisant también modula varios sistemas neurotransmisores, aumentando la liberación de acetilcolina, norepinefrina y dopamina en el cerebro.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de pitolisant en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva en pacientes con apnea obstructiva del sueño se ha analizado en dos estudios clínicos fundamentales: HAROSA I y HAROSA II.

En HAROSA I se analizaron la eficacia y la seguridad de pitolisant en el tratamiento de la EDS en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) y tratados mediante presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP, por sus siglas en inglés) que todavía referían EDS. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, prospectivo, multicéntrico de pitolisant frente a placebo, con una fase de doble ciego de 12 semanas. Se analizó a un total de 244 pacientes (183 recibieron pitolisant, 61 recibieron placebo), el 83 % eran hombres, con un promedio de 53 años, el 12 % eran mayores de 65 años. Los pacientes presentaban EDS (puntuación en la escala de somnolencia de Epworth [ESS] igual o superior a 12) y fueron sometidos a tratamiento de nCPAP durante un período mínimo de 3 meses y seguían refiriendo EDS a pesar de los esfuerzos realizados previamente para obtener una nCPAP eficiente.

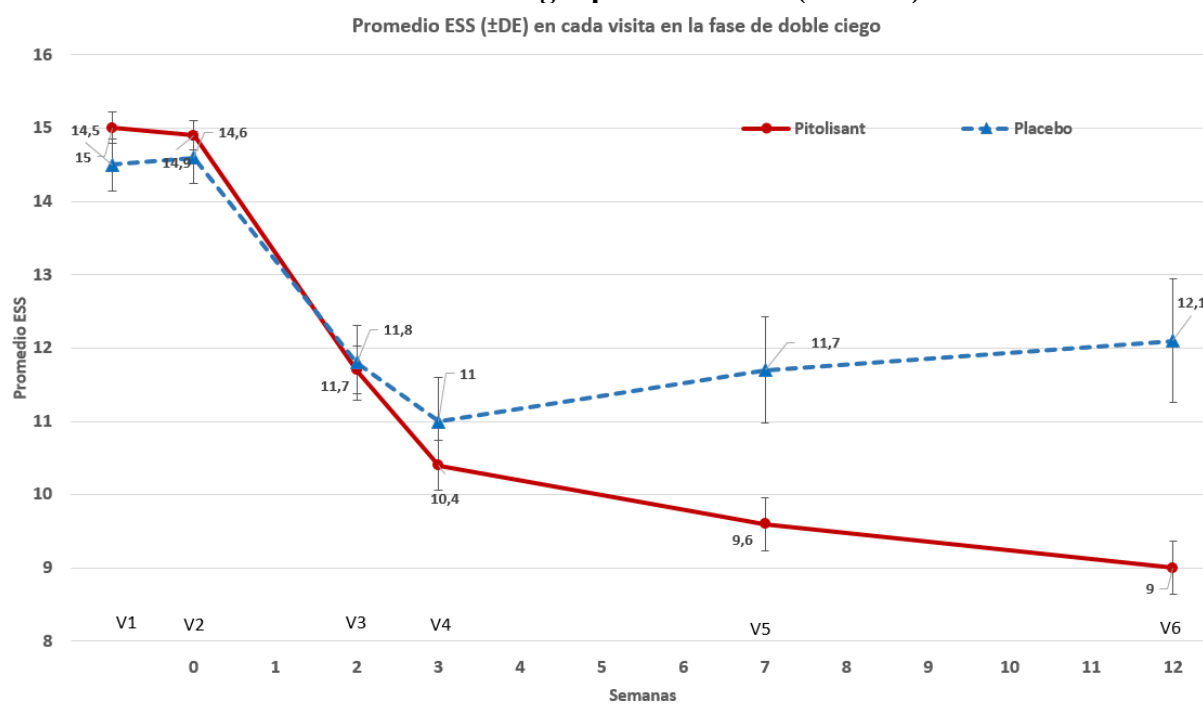
La variable de eficacia primaria fue el cambio en la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) entre el inicio y el final del tratamiento. Durante la fase de doble ciego, la dosis máxima prescrita fue de 18 mg para el 79,8 % de los pacientes en el grupo de tratamiento activo y para el 88,5 % de los pacientes en el grupo de placebo. La dosis máxima se alcanza después del ajuste cada tres semanas, empezando por 4,5 mg.

Después de 12 semanas de tratamiento DB, se notificó una mejora significativa de la ESS con pitolisant en comparación con placebo (tabla 1).

**Tabla 1: resumen de los resultados de eficacia después de 12 semanas en HAROSA I**

Parámetros	Grupo de tratamiento (n)	Puntuación inicial (en V2)	Puntuación final (en V6)	Cambio	Diferencia respecto a placebo IC del 95 %	Valor <i>p</i>
ESS (DE)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6 [-3,9;-1,4]	<i>p</i> < 0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

**Gráfico 1 Cambios en la puntuación en la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) en el estudio P09-08 Fase de doble ciego: población ITT (N = 244)**



En HAROSA II se analizaron la eficacia y la seguridad de pitolisant en el tratamiento de la EDS en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) que rechazaron el tratamiento de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, prospectivo, multicéntrico de pitolisant frente a placebo, con una fase de doble ciego de 12 semanas, seguida de una fase de ampliación de diseño abierto de 40 semanas. Se analizó a un total de 268 pacientes (201 recibieron pitolisant, 67 recibieron placebo), el 75 % eran hombres, con promedio de 52 años, el 12 % eran mayores de 65 años. Los pacientes presentaron una puntuación en la Escala de Somnolencia de Epworth [ESS] igual o superior a 12, se negaban a recibir la terapia nCPAP y seguían refiriendo EDS.

La variable de eficacia primaria fue el cambio en la puntuación de la escala de Epworth (ESS) entre el inicio y el final del tratamiento. Durante la fase de doble ciego, la dosis máxima prescrita fue de 18 mg para el 82,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento activo y para el 86,6 % de los pacientes en el grupo de placebo.

Después de 12 semanas de tratamiento DB, se notificó una mejora significativa de la ESS notificada con pitolisant en comparación con placebo (modelo ANCOVA ajustado para ESS y IMC en V2 y el centro de estudio como efecto aleatorio) (tabla 2).

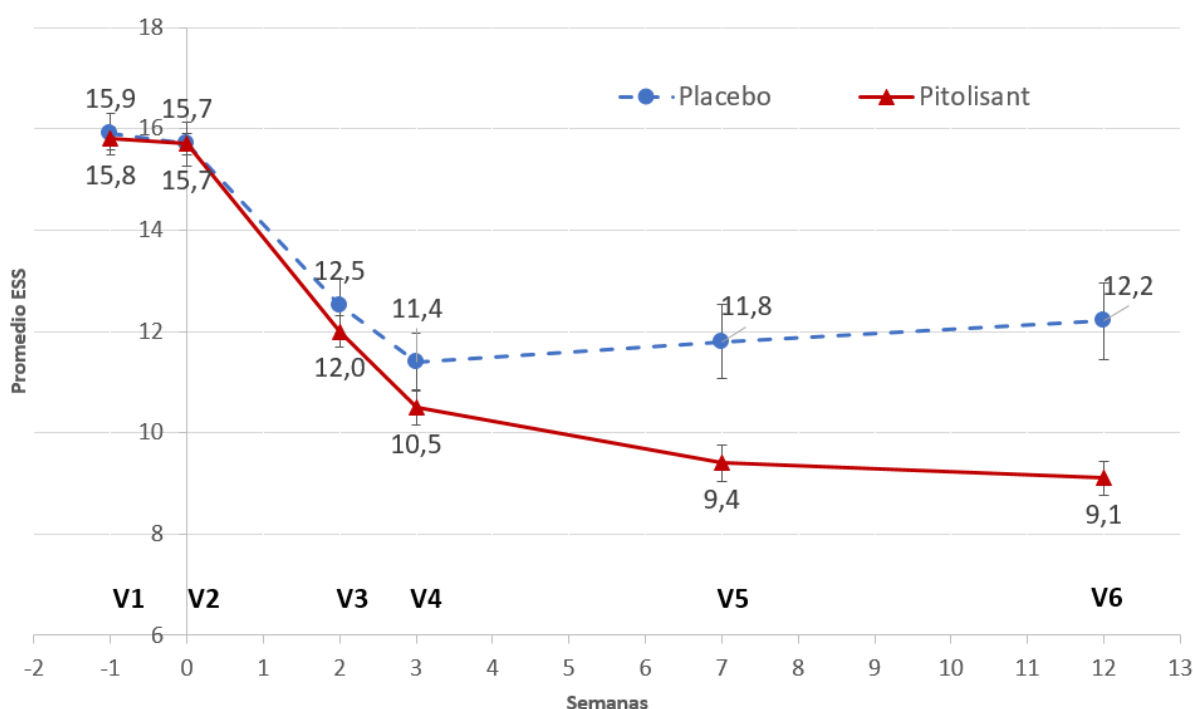
**Tabla 2: resumen de los resultados de eficacia después de 12 semanas en HAROSA II**

Parámetros	Grupo de tratamiento (n)	Puntuación inicial (en V2)	Puntuación final (en V6)	Cambio	Diferencia respecto a placebo IC del 95 %	Valor <i>p</i>
ESS (DE)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	2,8 [-4,0;-1,5]	<i>p</i> < 0,001
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

**Gráfico 2 Cambios en la puntuación en la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) en el estudio P09-09**

**Fase de doble ciego: población ITT (N = 268)**

Promedio ESS (±DE) en cada visita en la fase de doble ciego



En un análisis ampliado se compararon y combinaron los dos estudios HAROSA, los cuales mostraron mejoras significativas con pitolisant en comparación con placebo en los parámetros principales (ESS, prueba OSleR, escala de fatiga de Pichot y CGI).

**Tabla 3: resultados de eficacia principales en el análisis agrupado de HAROSA I y HAROSA II**

	Promedio	IC del 95 %	<i>p</i>
Prueba OSleR <sup>(1)</sup>	1,18	1,02; 1,35	<i>p</i> = 0,022
Escala de fatiga de Pichot <sup>(2)</sup>	-1,27	2,30; -0,23	<i>p</i> = 0,017
CGI <sup>(3)</sup>	-0,63	-0,84; -0,47	<i>p</i> < 0,001

1) cociente medio pitolisant/placebo

2) efecto del tratamiento

3) diferencia pitolisant-placebo

#### Datos de diseño abierto

Los pacientes que participaron en el período de doble ciego de 12 semanas de los estudios HAROSA I y HAROSA II podían participar en la fase de diseño abierto de 40 semanas. El objetivo principal de la

fase de diseño abierto fue la seguridad y la eficacia a largo plazo de pitolisant hasta 18 mg/día. El mantenimiento del efecto de pitolisant en la EDS en pacientes con AOS no se ha establecido en estudios enmascarados y controlados con placebo. En HAROSA I, el 1,5 % de los pacientes interrumpieron la participación en el estudio durante la fase de diseño abierto debido a falta de eficacia y un 4,0 % debido a acontecimientos adversos. En HAROSA II, el 1,3 % de los pacientes interrumpieron la participación en el estudio durante la fase de diseño abierto debido a falta de eficacia y un 2,5 % debido a acontecimientos adversos.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ozawade en todos los grupos de la población pediátrica en apnea obstructiva del sueño (AOS) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En los estudios se evaluó la exposición a pitolisant en voluntarios sanos, donde más de 200 sujetos recibieron una dosis única de pitolisant de hasta 216 mg y con una duración de hasta 28 días.

### Absorción

Pitolisant se absorbe bien y rápidamente alcanza la concentración plasmática máxima aproximadamente tres horas después de la administración. La  $C_{\text{máx}}$  y la AUC en estado estable (media geométrica, CV %) de la dosis terapéutica (18 mg) es 35,5 ng/ml (59,2 %) y 378 ng x h/ml (86,3 %), respectivamente.

Con la administración repetida, se alcanza un estado estable tras 5-6 días de administración que conduce a un aumento de la concentración sérica de aproximadamente el doble. La variabilidad interindividual es bastante alta (CV % geom. de 59,2 y 86,3 para  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-24\text{h}}$ , respectivamente) y algunos voluntarios presentaron niveles anormalmente elevados (sin problemas de tolerancia). La farmacocinética de pitolisant no se ve influida por la ingesta concomitante de alimentos.

### Distribución

Pitolisant muestra un alto nivel de unión a proteínas séricas (91,4-95,2 %) y una distribución casi equivalente entre glóbulos rojos y células plasmáticas.

Pitolisant se distribuye ampliamente con un volumen aparente de distribución de 5-10 l/kg.

### Biotransformación

El metabolismo de pitolisant en humanos está bien caracterizado y representa la vía de eliminación principal. Los principales metabolitos no conjugados son formas escindidas de pitolisant que dan lugar a los metabolitos inactivos del principal ácido carboxílico, tres de los cuales son principales y, en menor medida, cinco derivados hidroxilados/de óxido de N que se encuentran en varias posiciones en la orina y en el suero. Al combinar la contribución de la enzima determinada *in vitro* con la exposición de los principales metabolitos identificados en el estudio de equilibrio de masa, la contribución global estimada de las enzimas CYP en el metabolismo de pitolisant es del 60 % para CYP2D6 y de ~ 30 % para CYP3A4/3A5 cuando el fenotipo CYP2D6 es el metabolizador extensivo. Se han identificado algunos metabolitos conjugados, de los cuales los principales (inactivos) son dos metabolitos conjugados de glicina del ácido carboxílico de pitolisant y un glucurónido de un metabolito cetónico de pitolisant monohidroxi desaturado.

### Inhibición/Inducción

En microsomas hepáticos, pitolisant y sus metabolitos principales no inhiben perceptiblemente la actividad de los citocromos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 o CYP3A4 ni de las isoformas de la uridina difosfato glucuroniltransferasa UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 hasta alcanzar una concentración de 13,3  $\mu\text{M}$ , un nivel considerablemente alto en comparación con los niveles alcanzados con la dosis terapéutica. Pitolisant es un inhibidor de CYP2D6 de potencia moderada ( $IC_{50} = 2,6 \mu\text{M}$ ).

Según datos *in vitro*, pitolisant y sus principales metabolitos pueden tener un efecto inductor de CYP3A4 y CYP2B6 en concentraciones terapéuticas y, por extrapolación, de CYP2C, UGT y P-gp. Se realizó un estudio clínico para evaluar el efecto de pitolisant sobre CYP3A4 y CYP2B6 mediante midazolam y bupropión como sustrato de los modelos CYP3A4 y CYP2B6, respectivamente. Pitolisant no afecta a la farmacocinética de bupropión y, por esta razón, no es un inductor de CYP2B6 o de CYP1A2 y debe considerarse un inductor límite/débil a concentraciones clínicamente significativas.

Los estudios *in vitro* indican que pitolisant no es un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína-P humana ni de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Pitolisant no es un sustrato de OATP1B1 ni OATP1B3. Pitolisant no es un inhibidor significativo de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 o MATE2K en la concentración probada. Pitolisant muestra una inhibición de los OCT1 (transportadores de cationes orgánicos 1) superior al 50 % en 1,33  $\mu\text{M}$ , el valor de  $\text{IC}_{50}$  extrapolado de pitolisant es de 0,795  $\mu\text{M}$  (ver sección 4.5).

### Eliminación

Pitolisant tiene una semivida plasmática de 10-12 horas. La eliminación se consigue principalmente a través de la orina (aproximadamente el 90 %) mediante metabolitos no conjugados farmacológicamente inactivos-y metabolitos conjugados de glicina y glucurónido. Una pequeña fracción (2,3 %) se recuperó en las heces.

### Linealidad/No linealidad

Una evaluación entre estudios de los datos de dosis única muestra que las exposiciones de pitolisant aumentan proporcionalmente con dosis de entre 18 y 216 mg de pitolisant, aunque ligeramente más que proporcionalmente a la dosis respecto al intervalo de dosis clínicas de 4,5 a 18 mg.

### Poblaciones especiales

Es poco probable que se produzcan diferencias clínicamente significativas en la FC de pitolisant debido al género.

Pitolisant no se ha estudiado en la población obesa con un  $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ .

### *Pacientes de edad avanzada*

En voluntarios sanos de 68 a 80 años de edad, la farmacocinética de pitolisant no es diferente en comparación con pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años de edad). En pacientes mayores de 80 años, la cinética muestra una ligera variación sin relevancia clínica. Se dispone de datos limitados en personas de edad avanzada. Por tanto, se debe ajustar la dosis con arreglo a la situación de su función hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal (etapas 2 a 4 con arreglo a la clasificación internacional de insuficiencias renales crónicas, es decir, con aclaramiento de creatinina de entre 15 y 89 ml/min), la  $C_{\text{máx}}$  y la AUC tendieron a aumentar con un factor de 2,5 (ver sección 4.2). Se desconoce el mecanismo subyacente.

### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), la AUC aumentó con un factor de 1,4 mientras que la  $C_{\text{máx}}$  no varió, en comparación con voluntarios saludables normales.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la AUC aumentó con un factor de 2,4 mientras que la  $C_{\text{máx}}$  no varió (ver sección 4.2). No se ha evaluado aún la farmacocinética de pitolisant tras una administración repetida en pacientes con insuficiencia hepática.

### *Raza*

Todos los estudios se han realizado principalmente en pacientes caucásicos (caucásicos = 270; negros = 38; asiáticos = 20; Otros = 3). Con base en los datos presentados por el solicitante, parece que la exposición es similar entre las distintas razas.

### *Fenotipos de CYP2D6 y polimorfismo de CYP3A*

La exposición a pitolisant fue más elevada en los metabolizadores lentos de CYP2D6 después de una dosis única y en un estado estable; la  $C_{\text{máx}}$  y la  $AUC_{(0-\text{tau})}$  fueron aproximadamente 2,7 veces y 3,2 veces más elevadas en el día 1 y 2,1 veces y 2,4 veces en el día 7. La semivida de pitolisant en suero fue más prolongada en los metabolizadores lentos de CYP2D6 en comparación con los metabolizadores extensivos.

En sujetos con metabolizadores intermedios, extensivos (normales) o ultrarrápidos de CYP2D6, CYP2D6 es la principal enzima que interviene en la biotransformación de pitolisant. CYP3A interviene en menor medida. Es poco probable que los polimorfismos genéticos de CYP3A4 y CYP3A5 tengan un efecto significativo en la farmacocinética de pitolisant.

En estos sujetos, los inhibidores de CYP2D6 ejercerán un efecto sobre la farmacocinética de pitolisant, no los inhibidores de CYP3A. En sujetos con metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6, los inductores de CYP3A pueden producir una eliminación aún más rápida de pitolisant y exposiciones menores en comparación con otros subgrupos. Esto puede dar lugar a exposiciones por debajo de las concentraciones terapéuticas.

En sujetos con metabolizadores lentos de CYP2D6 o con metabolizadores ultrarrápidos, extensivos o intermedios de CYP2D6 que toman inductores de CYP3A, CYP3A interviene de forma significativa en la biotransformación de pitolisant y CYP2D6 interviene en menor medida. Solo en estas condiciones los polimorfismos genéticos en CYP3A4 y 3A5 pueden tener un efecto significativo en la farmacocinética de pitolisant.

En sujetos con metabolizadores lentos de CYP2D6, los inhibidores e inductores de CYP3A tendrán un efecto en la farmacocinética de pitolisant y los inhibidores de CYP2D6 en un grado mucho menor. En sujetos con metabolizadores ultrarrápidos, extensivos o intermedios de CYP2D6 que toman un inductor de CYP3A, un inhibidor de CYP3A producirá una menor contribución de CYP3A en el metabolismo global. No obstante, lo más probable es que la exposición sea similar a la de los sujetos que no toman un inductor de CYP3A. Por consiguiente, en esta subpoblación, es improbable que la inhibición de CYP3A afecte a la farmacocinética de pitolisant.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En ratas, los episodios convulsivos reversibles transitorios se produjeron en  $T_{\text{máx}}$ , lo que podría atribuirse a un metabolito abundante en estas especies, pero no en seres humanos. En monos, en las dosis más altas se notificaron signos clínicos transitorios relacionados con el SNC, incluidos los vómitos, los temblores y las convulsiones. En las dosis más altas, en ratas se observaron cambios histopatológicos limitados en algunos órganos (hígado, duodeno, timo, glándula suprarrenal y pulmón).

Pitolisant bloqueó el canal hERG con un  $IC_{50}$  superior a las concentraciones terapéuticas, e indujo una leve prolongación del intervalo QTc en perros.

En ensayos preclínicos, se realizaron estudios de predisposición a la farmacodependencia y la toxicomanía en ratones, ratas y monos. Sin embargo, no ha sido posible extraer ninguna conclusión definitiva acerca de los estudios sobre tolerancia, dependencia y autoadministración.

Pitolisant no mostró efectos genotóxicos ni carcinogénicos.

Se ha observado un efecto teratógeno de pitolisant a dosis maternas tóxicas (margen de seguridad de teratogenicidad de 7,3 y 2,6 en ratas y en conejos, respectivamente). En altas dosis, pitolisant indujo anomalías morfológicas de los espermatozoides y redujo la motilidad sin efectos significativos en las tasas de fertilidad en ratas macho, redujo el porcentaje de fetos vivos y aumentó la pérdida posimplantación en ratas hembra (margen de seguridad de 2,3). Causó retraso en el desarrollo posnatal (margen de seguridad de 2,3).

Se ha demostrado que pitolisant/metabolitos atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna en animales.

### Estudios de toxicidad juvenil

Los estudios de toxicidad juvenil en ratas revelaron que la administración de pitolisant en altas dosis inducía una mortalidad relacionada con la dosis, así como episodios convulsivos que pueden atribuirse a un metabolito abundante en ratas, pero no en seres humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460)

Crospovidona tipo A (E 1202)

Talco (E 553b)

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra (E 551)

#### Recubrimiento

Alcohol polivinílico (E 1203)

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 3350 (E 1521)

Talco (E 553b)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere de ninguna condición especial de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapón de rosca de polipropileno, precinto de seguridad, cierre a prueba de niños y desecante (gel de sílice).

#### Ozawade 4,5 mg

Se presenta en envases que contienen 1 frasco de 30 comprimidos o 1 frasco de 90 comprimidos.

#### Ozawade 18 mg

Se presenta en envases que contienen 1 frasco de 30 comprimidos o 1 frasco de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**



Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 París  
Francia  
Tel.: +33 (0)1 47 03 66 33  
Fax: +33 (0)1 47 03 66 30  
Correo electrónico: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ozawade 4,5 mg comprimidos recubiertos con película  
pitolisant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene clorhidrato de pitolisant equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 París  
Francia

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NUMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ozawade 4,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ozawade 4,5 mg comprimidos recubiertos con película  
pitolisant  
vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

NL

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

30 comprimidos  
90 comprimidos

**6. OTROS**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ozawade 18 mg comprimidos recubiertos con película  
pitolisant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene clorhidrato de pitolisant equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 París  
Francia

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NUMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ozawade 18 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ozawade 18 mg comprimidos recubiertos con película  
pitolisant  
vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NUMERO DE LOTE**

NL

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

30 comprimidos  
90 comprimidos

**6. OTROS**

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Ozawade 4,5 mg comprimidos recubiertos con película Ozawade 18 mg comprimidos recubiertos con película pitolisant

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Ozawade y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ozawade
3. Cómo tomar Ozawade
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ozawade
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ozawade y para qué se utiliza

Ozawade es un medicamento que contiene el principio activo pitolisant.

Ozawade se utiliza en adultos con apnea obstructiva del sueño para tratar la somnolencia diurna excesiva. Se utiliza cuando se produce somnolencia a pesar del tratamiento con presión positiva en la vía aérea (CPAP) o en pacientes que no han tolerado el tratamiento de CPAP.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad que detiene la respiración durante al menos 10 segundos durante el sueño. Esto puede producir una somnolencia diurna excesiva y una tendencia a quedarse dormido de repente en situaciones no apropiadas (ataques de sueño).

El principio activo, pitolisant, actúa sobre los receptores (dianas) de las células del cerebro que están implicadas en la estimulación del estado de alerta. Este efecto ayuda a reducir la somnolencia diurna y la fatiga.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ozawade

##### No tome Ozawade

- Si es alérgico a pitolisant o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene problemas hepáticos graves, ya que pitolisant se suele descomponer en el hígado y es posible que se acumulen niveles elevados de esta sustancia en pacientes cuya función hepática esté gravemente alterada.
- Si está en periodo de lactancia.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Ozawade si se encuentra en alguna de estas situaciones:

- Si en alguna ocasión ha tenido ansiedad o depresión con ideas de suicidio.
- Tiene problemas hepáticos, ya que debe ajustarse la dosis.
- Si tiene una úlcera gástrica o toma algún medicamento que pueda irritar el estómago, como los medicamentos para reducir la inflamación, ya que pueden producirse reacciones digestivas con Ozawade.
- Si tiene mucho sobrepeso o un peso inferior al normal, ya que su peso puede aumentar o disminuir mientras tome Ozawade.
- Si tiene problemas cardíacos. Su médico deberá comprobar con regularidad estos aspectos durante el tratamiento con Ozawade.
- Si tiene epilepsia grave.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Ozawade.

Ozawade no sustituye el tratamiento primario de la AOS, como la CPAP. Debe continuar utilizando ese tratamiento, además de Ozawade.

### **Niños y adolescentes**

Ozawade no debe administrarse a niños ni adolescentes.

### **Otros medicamentos y Ozawade**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Ozawade puede afectar en el modo en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar en el modo en que actúa Ozawade. Es posible que su médico deba ajustar la dosis.

Informe a su médico o farmacéutico si toma alguno de los medicamentos siguientes:

- medicamentos antidepresivos como clomipramina, duloxetina, fluoxetina, imipramina, mirtazapina, paroxetina y venlafaxina;
- bupropión, utilizado como antidepresivo o como ayuda para dejar de fumar;
- medicamentos para tratar alergias, denominados antihistamínicos, como maleato de feniramina, clorfeniramina, difenidramina, prometazina, mepiramina y doxilamina;
- rifampicina, un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones;
- medicamentos para la epilepsia (para prevenir los ataques), como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína;
- medicamentos para el corazón, como digoxina y quinidina;
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un remedio herbal para la depresión;
- cinacalcet, utilizado para tratar trastornos de la glándula paratiroidea;
- terbinafina, utilizada para tratar infecciones fúngicas;
- medicamentos para la diabetes, como metformina y repaglinida;
- medicamentos para tratar el cáncer, como docetaxel e irinotecán;
- cisaprida, utilizada para tratar el reflujo gástrico;
- pimozida, utilizada para tratar algunos trastornos mentales;
- halofantrina, utilizada para tratar la malaria;
- efavirenz, un medicamento antiviral para tratar la infección por VIH;
- morfina, utilizada para tratar el dolor agudo;
- paracetamol, utilizado para tratar el dolor;
- medicamentos anticoagulantes (medicamentos que impiden la formación de coágulos de sangre), como dabigatrán y warfarina;
- probenecid, utilizado para tratar la gota;
- medicamentos para tratar el dolor, la inflamación y la fiebre, como ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam y naproxeno;
- anticonceptivos hormonales (medicamentos anticonceptivos), ver también el apartado «Embarazo» más abajo.

## **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### Embarazo

No debe tomar Ozawade durante el embarazo a menos que usted y su médico decidan que necesita tomarlo. No se dispone de información suficiente sobre el riesgo de tomar Ozawade durante el embarazo. Si es una mujer, debe usar un método anticonceptivo seguro durante el tratamiento con Ozawade y durante al menos 21 días después de suspender el tratamiento. Puesto que Ozawade puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (medicamentos anticonceptivos), debe utilizarse otro método anticonceptivo seguro.

### Lactancia

Debe interrumpir la lactancia al empezar a tomar Ozawade. Ozawade pasa a la leche en los animales.

## **Conducción y uso de máquinas**

Es posible que sienta somnolencia o que su capacidad de concentración se vea afectada. Tenga cuidado al realizar actividades que requieren atención, como conducir coches y utilizar máquinas. Hable con su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo su trastorno puede afectar a su capacidad para conducir.

## **3. Cómo tomar Ozawade**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El tratamiento suele comenzar con una dosis de 4,5 mg una vez al día y se aumenta gradualmente a lo largo de tres semanas hasta alcanzar la dosis más adecuada. En cualquier momento, el médico puede aumentar o reducir la dosis en función de la adecuación y la tolerancia al medicamento que presente el paciente. La dosis máxima diaria es de 18 mg.

Pueden pasar varios días antes de que se perciban los efectos del medicamento y el máximo beneficio suele observarse tras varias semanas de tratamiento.

No modifique la dosis de Ozawade por su cuenta. Cualquier cambio en la posología debe ser prescrito y supervisado por su médico.

Para una dosis de 4,5 mg, tome un comprimido de 4,5 mg.

Para una dosis de 9 mg, tome dos comprimidos de 4,5 mg.

Para una dosis de 18 mg, tome un comprimido de 18 mg.

Ozawade se debe tomar una vez al día por vía oral, por la mañana durante el desayuno.

No se debe tomar una dosis de Ozawade por la tarde, ya que el paciente podría tener dificultades para dormir.

## **Si toma más Ozawade del que debe**

Si tomó demasiados comprimidos de Ozawade, póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más próximo o consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico. Puede experimentar dolor de cabeza, dolor de estómago, náuseas o irritabilidad. También puede tener dificultades para dormir. Lleve consigo este folleto y el resto de comprimidos.

### **Si olvidó tomar Ozawade**

Si olvidó tomar el medicamento, tome la siguiente dosis a la hora habitual, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Ozawade**

Debe seguir tomando Ozawade durante el tiempo prescrito por su médico. No deje de tomar Ozawade de repente por su cuenta.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dificultad para dormir, problemas para dormir, sensación de ansiedad
- Sensación de dar vueltas (vértigo)
- Tensión arterial alta
- Náuseas, malestar abdominal (vientre), diarrea
- Dolor y malestar

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección vírica de las vías respiratorias altas (resfriado común), herpes labiales
- Cambio en los análisis de hemorragia, valores sanguíneos anormales relacionados con el funcionamiento del hígado, aumento de la tensión arterial, aumento del nivel de colesterol de la sangre
- Intolerancia al alcohol, aumento del apetito, nivel bajo de azúcar en sangre, cambio del peso corporal
- Irritabilidad, estado de confusión, miedo, reacción de pánico, alteración o aumento del interés sexual, depresión, nerviosismo
- Pérdida de equilibrio, alteración del ritmo del sueño, alteración del gusto, fases repentinas e impredecibles de movilidad e inmovilidad, migraña, parálisis del sueño, pérdida de la capacidad para realizar actividades físicas
- Ojo seco, presencia de destellos de luz o motas flotantes en la visión
- Pitido o zumbido en el oído
- Ritmo cardíaco irregular, palpitaciones, frecuencia cardíaca rápida, frecuencia cardíaca anormal
- Bochorno
- Bostezos, tos, dificultad para respirar por la noche
- Estreñimiento, sequedad de boca, trastornos del tubo digestivo, inflamación del tubo digestivo, alteración del color de las heces, mal aliento, flatulencia, sangrado rectal, secreción elevada de saliva
- Erupción cutánea, picor en la cara, enrojecimiento de la piel, sudores fríos, sudoración excesiva, sudoración nocturna, sensibilidad elevada anormal de la piel a la luz solar
- Malestar en brazos y piernas, espasmos musculares, dolor de los músculos, dolor articular, dolor de los tendones
- Micción frecuente
- Cansancio (fatiga), sensación de calor, sed

### **Comunicación de efectos adversos**



Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

## **5. Conservación de Ozawade**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere de ninguna condición especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Ozawade**

El principio activo es pitolisant.

#### Ozawade 4,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene clorhidrato de pitolisant equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

#### Ozawade 18 mg comprimidos

Cada comprimido contiene clorhidrato de pitolisant equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, alcohol polivinílico, dióxido de titanio y macrogol 3350.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Ozawade 4,5 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos, de 3,7 mm de diámetro y marcados con «5» en una cara.

Ozawade 18 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos, de 7,5 mm de diámetro y marcados con «20» en una cara.

Ozawade se comercializa en un frasco de 30 comprimidos o 90 comprimidos.

Ozawade 4,5 mg: Disponible en envases que contienen 1 frasco de 30 comprimidos o envases que contienen 1 frasco de 90 comprimidos.

Ozawade 18 mg: Disponible en envases que contienen 1 frasco de 30 comprimidos o envases que contienen 1 frasco de 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 París

Francia

### Responsable de la fabricación

Ozawade 18 mg

Inpharmasci

ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies

1 rue Nungesser

59121 Prouvy

Francia

Ozawade 4,5 mg

Patheon

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu

Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.

+46 (0)10 33 50 800

[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.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**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.

+46 (0)10 33 50 800

[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

#### **Ελλάδα**

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)

**España**

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

**Francia**

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  
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)

**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)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Irlanda del Norte)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.