

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ozawade 4,5 mg, comprimés pelliculés
Ozawade 18 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ozawade 4,5 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

Ozawade 18 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Ozawade 4,5 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face.

Ozawade 18 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ozawade est indiqué pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes présentant un Syndrome d'Apnées-Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) dont la somnolence n'a pas été traitée de manière satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la Pression Positive Continue des voies aériennes (PPC) ou ne tolérant pas ce traitement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin spécialiste du SAHOS et des risques cardiovasculaires. Le SAHOS doit être réévalué annuellement.

Ozawade n'est pas un traitement de l'obstruction des voies respiratoires chez les patients présentant un SAHOS. Le traitement primaire du SAHOS doit être maintenu ou régulièrement reproposé chez les patients n'ayant pas toléré le traitement primaire.

Posologie

Ozawade doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 18 mg/jour :

- 1ère semaine : posologie initiale de 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour.
- 2ème semaine : la posologie peut être augmentée à 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour.
- 3ème semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg (1 comprimé à 18 mg) par jour ou diminuée à 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour.

La dose peut ensuite être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) à tout moment ou augmentée (jusqu'à 18 ou 36 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi.

Maintien de l'efficacité

Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin.

Populations particulières

Patients âgés

Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle.

Des cas d'insomnie ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients âgées et la posologie doit être ajustée en conséquence (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 18 mg.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), deux semaines après l'instauration du traitement, la dose quotidienne peut être augmentée sans excéder une dose maximale de 18 mg (voir rubrique 5.2).

Le pitolisant est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ozawade chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Il n'est pas justifié d'utiliser Ozawade dans la population pédiatrique.

Phénotype des métaboliseurs du CYP2D6

Par rapport aux métaboliseurs extensifs (normaux) du CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois) et chez les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 une exposition plus faible (de 0,8 fois). Aucune différence d'exposition systémique n'est observée entre les métaboliseurs extensifs (normaux) et intermédiaires du CYP2D6. Le schéma de titration par palier devra tenir compte de cette exposition plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, et un ajustement posologique chez les patients dont le génotype du CYP2D6 est connu peut être envisagé en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle (voir rubrique 5.2).

De plus, aucune recommandation posologique ne peut actuellement être donnée pour les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 prenant un inducteur du CYP3A, car la pharmacocinétique est actuellement inconnue dans cette sous-population.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections psychiatriques

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou une dépression sévère avec un risque d'idées suicidaires. Des cas d'idées suicidaires ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents psychiatriques traités par le pitolisant.

Insuffisance hépatique

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), et la posologie doit être adaptée conformément à la rubrique 4.2.

Affections gastro-intestinales

Des cas de troubles gastriques ont été rapportés avec le pitolisant, par conséquent, il doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles gastriques liés à l'hyperacidité (voir rubrique 4.8) ou en cas de co-administration avec des médicaments irritants gastriques tels que les corticostéroïdes ou AINS (voir rubrique 4.5).

Troubles de la nutrition

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'obésité sévère ou d'anorexie sévère (voir rubrique 4.8). En cas de changement de poids significatif, le traitement doit être réévalué par le médecin.

Troubles cardiaques

Dans deux études spécifiques, des doses de pitolisant supra-thérapeutiques (6 à 12 fois la dose thérapeutique, c'est-à-dire de 108 mg à 216 mg) ont produit une prolongation légère à modérée de l'intervalle QTc (10-13 ms). Les patients souffrant de maladie cardiaque, d'hypertension à risque d'événements cardiovasculaires majeurs (ECM), traités avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ou pouvant augmenter le risque de troubles de la repolarisation, ou traités avec des médicaments augmentant de manière significative la C_{max} et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant (voir rubrique 4.5) ou les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.4) doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.5).

Épilepsie

Des convulsions ont été rapportées à des doses élevées dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). Dans les études cliniques, un cas d'aggravation d'épilepsie a été rapporté chez un patient épileptique. Il convient d'être prudent chez les patients souffrant d'épilepsie sévère.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la patiente utilise des contraceptifs hormonaux (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Interaction avec d'autres médicaments

L'association du pitolisant avec les substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Abus, effet rebond, mésusage

Dans une étude spécifique, le pitolisant a montré un signal nul ou très faible suggérant un abus à la dose thérapeutique de 36 mg et à des doses allant jusqu'à 216 mg ; par conséquent, le potentiel d'abus ou de drogue récréative avec le pitolisant est très faible.

Aucun effet rebond n'a été observé au cours des études cliniques. Cependant, l'arrêt du traitement doit être surveillé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (par exemple imipramine, clomipramine ou mirtazapine) peuvent modifier l'efficacité du pitolisant car ils possèdent des propriétés antagonistes du récepteur de l'histamine H1 et peuvent annuler l'effet de l'histamine endogène libérée dans le cerveau sous l'effet du traitement par le pitolisant. Une alternative doit être utilisée.

Antihistaminiques

Les antihistaminiques (antagonistes du récepteur H1) qui traversent la barrière hémato-encéphalique (par exemple maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine, mépyramine et doxylamine) peuvent altérer l'efficacité du pitolisant et une alternative doit être utilisée.

Médicaments allongeant l'intervalle QT ou connus pour augmenter le risque de troubles de la repolarisation (halopéridol, rispéridone, érythromycine, clarithromycine, roxithromycine, loratadine, sildénafil).

L'association avec le pitolisant doit être faite sous une surveillance étroite (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Chez les sujets métaboliseurs intermédiaires, extensifs (normaux) ou ultra-rapides du CYP2D6, le CYP2D6 est la principale enzyme impliquée dans la biotransformation du pitolisant, le CYP3A est impliqué dans une moindre mesure. Chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2D6 ou métaboliseurs intermédiaires, extensifs ou ultra-rapides du CYP2D6 prenant des inducteurs du CYP3A, le CYP3A est significativement impliqué dans la biotransformation du pitolisant et le CYP2D6 est impliqué dans une moindre mesure.

Médicaments affectant le métabolisme du pitolisant

- Inhibiteurs du cytochrome CYP2D6

Les inhibiteurs du CYP2D6 auront très probablement un effet sur la pharmacocinétique du pitolisant chez les sujets qui sont des métaboliseurs intermédiaires, normaux ou ultra-rapides du CYP2D6 et ne prenant aucun inducteur du CYP3A, mais pas chez les sujets qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 ou des métaboliseurs intermédiaires et normaux ou ultra-rapides du CYP2D6 et prenant des inducteurs du CYP3A. Un ajustement de la posologie pendant l'association pourra éventuellement être envisagé en fonction de la réponse et de la tolérance individuelle.

La co-administration du pitolisant avec la paroxétine seule ou en association avec des inhibiteurs du CYP3A4, augmente de manière significative, et dans la même mesure, la C_{max} moyenne et l' ASC_{0-72h} du pitolisant d'environ 1,5 et 2 fois respectivement. Compte tenu du doublement de l'exposition au pitolisant, son administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple paroxétine,

fluoxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet), seuls ou en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole), doit être faite avec prudence.

- Inducteurs d'enzyme

Les inducteurs du CYP3A auront très probablement un effet sur la pharmacocinétique du pitolisant chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 et les métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 et leur effet dans ces populations est actuellement inconnu. Une surveillance clinique doit être mise en place lorsque les deux substances actives sont associées avec éventuellement un ajustement de la posologie pendant l'association et une semaine après le traitement par l'inducteur. L'administration concomitante de doses répétées de rifampicine diminue de manière significative la C_{max} moyenne et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant d'environ 0,6 fois et 0,5 fois respectivement. Par conséquent, l'administration concomitante de pitolisant avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) doit être faite avec prudence. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ayant un effet inducteur puissant du CYP3A4, il convient d'être prudent lorsqu'il est associé au pitolisant.

- Inhibiteurs du CYP3A4

Compte tenu de la voie de biotransformation *in vitro*, les inhibiteurs du CYP3A4 pourraient avoir un effet sur la pharmacocinétique du pitolisant, plus particulièrement chez les métaboliseurs lents du CYP2D6.

La combinaison du pitolisant avec le jus de pamplemousse et l'itraconazole a été évaluée chez des volontaires sains. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente entre les médicaments n'a été mise en évidence avec l'une de ces combinaisons. Chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, la co-administration du pitolisant avec la paroxétine (un puissant inhibiteur du CYP2D6) en association avec un inhibiteur du CYP3A4, peut augmenter modérément l'exposition par rapport à l'administration avec la paroxétine seule, confirmant l'impact clinique mineur de l'inhibition du CYP3A4.

Cependant, sur la base de la voie de biotransformation, la prudence est de mise lorsque le pitolisant est co-administré avec à la fois des inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4, quel que soit le phénotype CYP2D6 des patients, en raison d'une diminution significative de la clairance et d'une augmentation de l'exposition.

- Autre

Dans une étude clinique à doses répétées, l'association du pitolisant avec le probénécide a diminué l'ASC du pitolisant d'environ 0,7 fois. Le mécanisme sous-jacent est inconnu. Un ajustement de la posologie au cours de l'association pourrait éventuellement être envisagé en fonction de la réponse et de la tolérance individuelles.

Médicaments dont le métabolisme peut être affecté par le pitolisant

- Substrats des CYP3A4 et CYP2B6

Une étude d'induction clinique a montré que le pitolisant est un faible inducteur du CYP3A (réduction de 0,2 fois de l'exposition au midazolam). Il convient donc d'éviter l'association de pitolisant avec des substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple immunosuppresseurs, docétaxel, inhibiteurs de kinases, cisapride, pimozide, halofantrine) (voir rubrique 4.4). En ce qui concerne les autres substrats du CYP3A4, du CYP2C (par ex. repaglinide, phénytoïne, warfarine), de la P-gp (par ex. dabigatran, digoxine) et des UGT (par ex. morphine, paracétamol, irinotécan), il convient d'être prudent en surveillant leur efficacité sur le plan clinique.

L'association du pitolisant avec les contraceptifs oraux devra être évitée et une autre méthode de contraception fiable sera utilisée (voir rubrique 4.6).

- Substrats du transporteur OCT1

Le pitolisant peut être un inhibiteur cliniquement pertinent de l'OCT1 d'après des données *in vitro* et une interaction cliniquement pertinente peut se produire avec des substrats de l'OCT1 (par exemple, la metformine).

Même si la pertinence clinique de cet effet n'est pas démontrée, la prudence est recommandée lorsque le pitolisant est administré avec un substrat de l'OCT1 (par exemple, metformine (biguanides)) (voir rubrique 5.2).

- Autre

L'association du pitolisant avec le modafinil ou l'oxybate de sodium a été évaluée chez des volontaires sains, aux doses thérapeutiques. Aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement significative n'a été mise en évidence avec le modafinil ou avec l'oxybate de sodium et aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque le pitolisant est administré avec les traitements actuels des symptômes du SAHOS.

Le pitolisant diminue de 0,3 fois l'exposition à l'olanzapine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la femme utilise des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation du pitolisant chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, y compris une tératogénicité. Chez le rat, le pitolisant et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire (voir rubrique 5.3).

Le pitolisant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques pour le fœtus.

Allaitement

Une étude animale a montré que le pitolisant et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Par conséquent, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement avec le pitolisant (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Une étude sur des animaux a montré des effets sur les paramètres du sperme, sans impact significatif sur la reproduction chez les mâles et une diminution du pourcentage de fœtus vivants chez les femelles traitées (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le pitolisant a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients présentant une somnolence anormale recevant du pitolisant doivent être avertis que leur niveau de veille peut ne pas redevenir normal. Chez les patients présentant une somnolence excessive, y compris les patients prenant du pitolisant, il convient de réévaluer périodiquement le niveau de somnolence et le cas échéant, de recommander aux patients d'éviter de conduire ou d'effectuer d'autres activités potentiellement dangereuses.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants : céphalée 9,5%, insomnie (tous types) 8,0%, anxiété 2,7%, nausée 2,3%, douleur abdominale 1,9% et vertige 1,7%.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des études cliniques conduites avec le pitolisant. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Zona Infection virale des voies aériennes supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique		Alanine aminotransférase augmentée Cholestérol sanguin augmenté Pression artérielle augmentée Triglycérides sanguins augmentés Enzyme hépatique augmentée Transaminases augmentées
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Intolérance à l'alcool Appétit augmenté Hypoglycémie Poids diminué Poids augmenté
Affections psychiatriques	Insomnie (tous types) Trouble anxieux Trouble du sommeil	Excitation confusionnelle Troubles et perturbations de l'humeur dépressive Peur Irritabilité Troubles de la nervosité Trouble de la libido Réaction de panique Syndrome de sevrage
Affections du système nerveux	Céphalée	Trouble du sommeil lié au rythme circadien Sensation vertigineuse Dysgueusie Hyperactivité psychomotrice Migraine Paralysie du sommeil Hypotonie
Affections oculaires		Gonflement palpébral Sécheresse oculaire Photopsie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Acouphène
Affections cardiaques		Bloc auriculoventriculaire du premier degré

		Palpitations Tachycardie Extrasystoles ventriculaires Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme Fréquence cardiaque augmentée
Affections vasculaires		Bouffée de chaleur Hypertension Crise aiguë d'hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillement Toux Dyspnée nocturne
Affections gastro-intestinales	Nausée / Vomissement Douleur abdominale et gêne abdominale	Diarrhée Constipation Bouche sèche Entérocolite Selles décolorées Trouble gastro-intestinal Odeur de l'haleine Flatulence Hémorragie rectale Hypersécrétion salivaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Hyperhidrose Prurit Érythème Sueur froide Sueurs nocturnes Dermatite solaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Gêne dans un membre Contractures musculaires Myalgie Arthralgie Tendinite
Affections du rein et des voies urinaires		Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur et gêne Asthénie Fièvre Soif Œdème périphérique

Description de certains effets indésirables

Céphalée et insomnie

Au cours des études cliniques dans l'indication du SAHOS, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (9,5% et 8,0%) plus fréquemment chez les femmes (maux de tête et insomnie) et chez les personnes âgées (insomnie). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (voir rubrique 4.2). La posologie doit être adaptée en conséquence.

Troubles gastriques

Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5 % des patients recevant du pitolisant. Des taux plus élevés de nausées ont été rapportés chez les femmes. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié.

Patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) faible/normal (<25)

Des céphalées, insomnies, nausées et anxiété ont été rapportées en plus grand nombre chez les patients avec un IMC (indice de masse corporelle) faible ou normal. La posologie doit être adaptée en conséquence.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage en pitolisant peuvent comporter des céphalées, une insomnie, une irritabilité, des nausées et des douleurs abdominales.

Prise en charge

En cas de surdosage, il est recommandé d'hospitaliser le patient et de surveiller ses fonctions vitales. Aucun antidote spécifique n'a été identifié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC: N07XX11

Mécanisme d'action

Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse, actif par voie orale du récepteur H3 de l'histamine. En bloquant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux, un système d'éveil majeur dont les projections s'étendent sur l'ensemble du cerveau. Le pitolisant module également divers systèmes de neurotransmetteurs, augmentant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du pitolisant dans le traitement de la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) a été étudiée dans deux études cliniques principales : HAROSA I et HAROSA II.

HAROSA I a étudié l'efficacité et la tolérance du pitolisant dans le traitement de la somnolence diurne excessive chez les patients atteints d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), et traités par Pression Positive Continue (PPC), se plaignant toujours de somnolence diurne excessive (SDE). Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, randomisée et en double aveugle, comparant le pitolisant au placebo, avec une phase de 12 semaines en double aveugle. 244 patients ont été analysés (183 pour le pitolisant, 61 pour le placebo), dont 83% d'hommes. Les patients étaient âgés en moyenne de 53 ans et 12% avaient plus de 65 ans. Les patients présentaient une somnolence diurne excessive (un score sur l'échelle de somnolence d'Epworth [ESS] supérieur ou égal à 12). Ils étaient traités par PPC depuis au moins 3 mois et se plaignaient toujours de somnolence diurne excessive malgré les efforts déployés au préalable pour obtenir un traitement par PPC efficace.

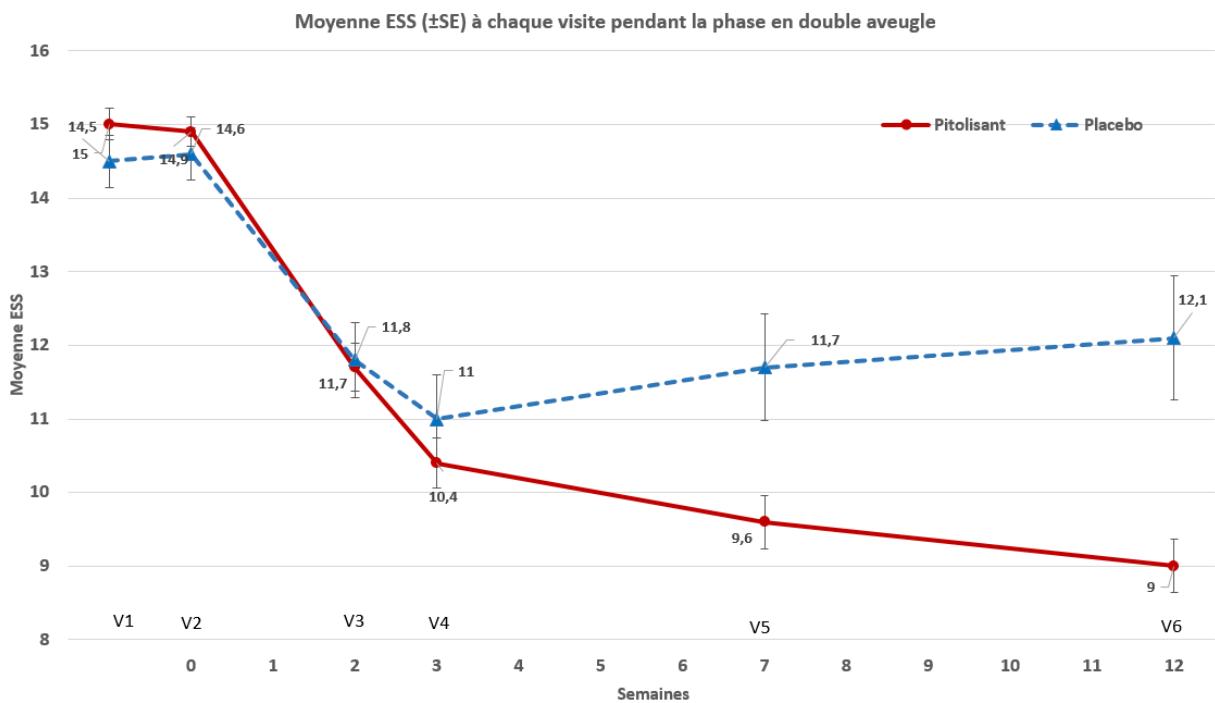
Le critère principal était la variation du score sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) entre le début et la fin du traitement. Pendant la phase en double aveugle, la dose maximale prescrite était de 18 mg pour 79,8 % des patients du groupe de traitement actif et pour 88,5 % des patients du groupe placebo. La dose maximale était atteinte après une période de trois semaines de titrage, en commençant par 4,5 mg.

Au cours de la période de traitement de 12 semaines, une amélioration significative de l'ESS par rapport au placebo a été rapportée avec le pitolisant (tableau 1).

Tableau 1 : résumé des résultats d'efficacité après 12 semaines dans HAROSA I

Paramètres	Groupe traitement (n)	Score de base (à V2)	Score final (à V6)	Changement	Différence par rapport au placebo IC 95%	P-value
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		

Figure 1 Modifications du score de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) dans l'étude P09-08 - Phase en double aveugle - Population en ITT (N = 244)



HAROSA II a étudié l'efficacité et la tolérance du pitolisant dans le traitement de la somnolence diurne excessive chez les patients atteints d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives (SAHOS) refusant le traitement par Pression Positive Continue (PPC). Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, randomisée et en double aveugle, comparant le pitolisant à un placebo, avec une phase de 12 semaines en double aveugle suivie d'une phase d'extension ouverte de 40 semaines. 268 patients ont été analysés (201 pour le pitolisant, 67 pour le placebo) dont 75% d'hommes. Les patients étaient âgés en moyenne de 52 ans et 12% avaient plus de 65 ans. Les patients avaient un score sur l'échelle de somnolence d'Epworth [ESS] supérieur ou égal à 12 et refusaient d'être traités par PPC, et se plaignaient toujours de somnolence diurne excessive.

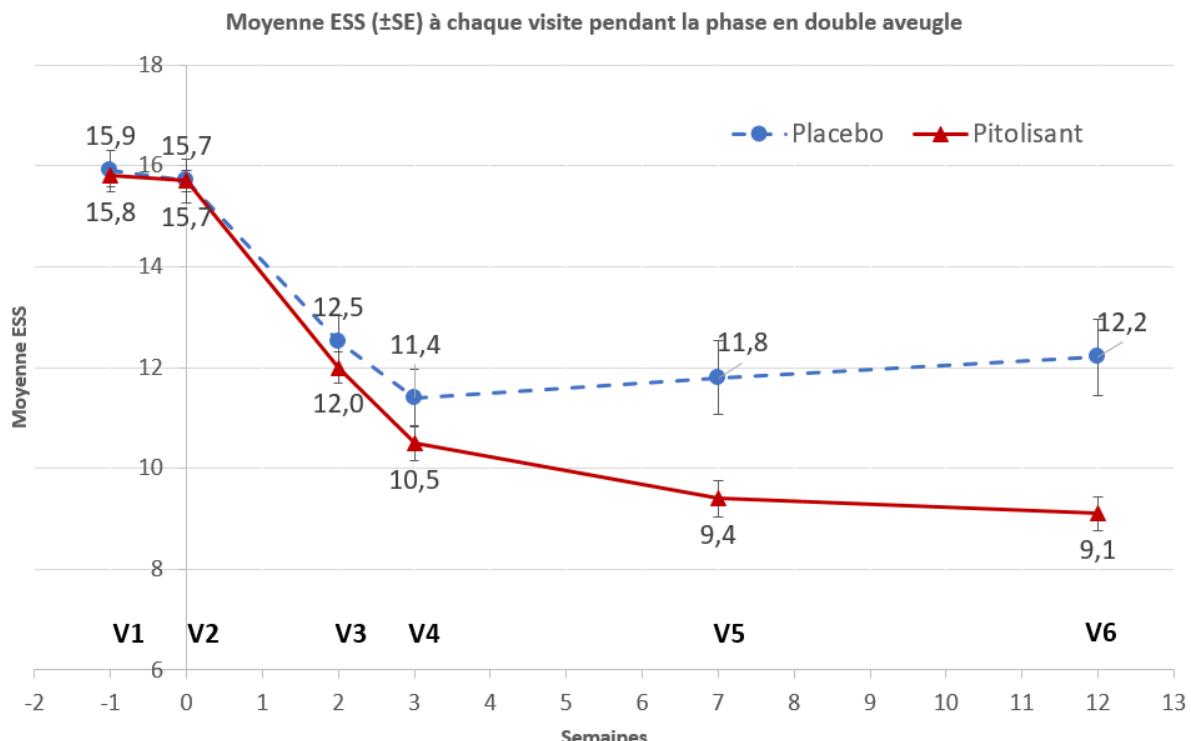
Le critère principal était la variation du score de l'échelle d'Epworth (ESS) entre le début et la fin du traitement. Pendant la phase en double aveugle, la dose maximale prescrite était de 18 mg pour 82,5 % des patients du groupe de traitement actif et pour 86,6 % des patients du groupe placebo.

Au cours de la période de traitement de 12 semaines, une amélioration significative de l'ESS par rapport au placebo a été rapportée avec le pitolisant (Modèle ANCOVA ajusté pour ESS et IMC à V2 et centre d'étude comme effet aléatoire) (tableau 2).

Tableau 2 : résumé des résultats de l'efficacité après 12 semaines dans HAROSA II

Paramètres	Groupe de traitement (n)	Score de base (à V2)	Score final (à V6)	Changement	Différence par rapport au placebo IC 95%	P-value
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		

Figure 2 Modifications du score de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) dans l'étude P09-09 - Phase en double aveugle - Population en ITT (N = 268)



Dans une analyse approfondie, les deux études HAROSA ont été comparées et combinées, montrant des améliorations significatives du pitolisant par rapport au placebo sur les principaux paramètres (test OSleR, Echelle de fatigue Pichot et CGI).

Tableau 3 : Principaux résultats d'efficacité dans l'analyse combinée HAROSA I – HAROSA II

	Moyenne	95% IC	p
Test OSleR ⁽¹⁾	1,18	1,02; 1,35	P=0,022
Echelle de fatigue Pichot ⁽²⁾	-1,27	-2,30; -0,23	P=0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84; -0,47	P<0,001

1) ratio moyen pitolisant/placebo

2) effet traitement

3) différence pitolisant-placebo

Données en ouvert

Les patients qui ont participé à la période en double aveugle de 12 semaines des études HAROSA I et HAROSA II ont pu participer à la phase en ouvert de 40 semaines. L'objectif principal de la phase en ouvert était l'évaluation de la tolérance et l'efficacité à long terme du pitolisant jusqu'à 18 mg/jour. Le maintien de l'effet du pitolisant dans la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de SAHOS n'a pas été établi dans des études en double aveugle et contrôlés versus placebo. Dans l'étude HAROSA I, 1,5% des patients ont interrompu leur participation à l'étude pendant la phase en ouvert, en raison d'un manque d'efficacité et 4,0% en raison d'événements indésirables. Dans l'étude

HAROSA II, 1,3% des patients ont interrompu leur participation à l'étude pendant la phase en ouvert en raison d'un manque d'efficacité et 2,5% en raison d'événements indésirables.

HAROSA III était une étude prospective, randomisée, en double aveugle (12 semaines), contrôlée par placebo, menée auprès de 361 patients atteints d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Les sujets se plaignaient de SDE malgré un traitement par PPC ou souffraient de SDE en ayant refusé le traitement par PPC. Les sujets ont été randomisés pour recevoir du pitolisant ($n = 242$) ou un placebo ($n = 119$). La dose de pitolisant a été augmentée de 9 à 18 mg, puis, en fonction de la réponse du patient, soit elle est restée stable, soit elle a été augmentée à 36 mg, soit elle a été réduite à 9 mg. Les sujets sont restés à une dose stable pendant 9 semaines. Le critère d'efficacité principal était la variation par rapport à la valeur initiale du score de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS) à la fin du traitement. Sous pitolisant (36 mg une fois par jour), le score ESS a été amélioré de 14,5 points à 9,3 points, tandis que sous placebo il a été amélioré de 14,0 points à 11,8 points. La différence était de 2,6 points ($p < 0,001$). L'amélioration de l'EDS évaluée par le score ESS est du même ordre de grandeur que celle observée dans les autres essais menés chez des patients atteints de SAHOS. Aucune différence de réponse n'a été observée entre les sujets traités par PPC et les sujets refusant la PPC.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ozawade dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique chez des patients souffrant d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives (SAHOS) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition au pitolisant a été évaluée chez des volontaires sains lors d'études menées chez plus de 200 sujets qui ont reçu des doses de pitolisant par administration unique allant jusqu'à 216 mg et pendant des durées allant jusqu'à 28 jours.

Absorption

Le pitolisant est bien et rapidement absorbé avec une concentration plasmatique maximale atteinte environ trois heures après l'administration. La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre (moyenne géométrique, CV%) de la dose thérapeutique (18 mg) sont respectivement de 35,5 ng/mL (59,2%) et 378 ng.h/mL (86,3%).

Lors d'administrations répétées, l'état d'équilibre est atteint après 5 à 6 jours d'administration, ce qui entraîne une augmentation du taux sérique d'environ 2 fois. La variabilité interindividuelle est plutôt élevée (Geom CV% de 59,2 et 86,3 pour la C_{max} et l'ASC_{0-24h} respectivement), certains volontaires montrant un profil élevé aberrant (sans problèmes de tolérance).

La pharmacocinétique du pitolisant n'est pas influencée par la prise alimentaire concomitante.

Distribution

Le pitolisant est fortement lié aux protéines sériques (91,4-95,2 %) et montre une distribution pratiquement égale entre les globules rouges et le plasma.

Le pitolisant est largement distribué avec un volume apparent de distribution de 5-10 L/kg.

Biotransformation

Le métabolisme du pitolisant chez l'homme est bien caractérisé et représente la principale voie d'élimination. Les principaux métabolites non conjugués sont des formes clivées de pitolisant conduisant à des métabolites majeurs inactifs de type acide carboxylique, dont trois sont majeurs et dans une moindre mesure cinq dérivés hydroxylés/N-oxydés dans plusieurs positions, trouvés dans l'urine et le sérum. En combinant la contribution de l'enzyme déterminée *in vitro* avec l'exposition des principaux métabolites identifiés dans l'étude du bilan de masse, la contribution globale estimée des enzymes CYP dans le métabolisme pitolisant est de 60% pour le CYP2D6 et d'environ 30% pour le CYP3A4/3A5 lorsque le phénotype du CYP2D6 est de type métaboliseur extensif (normal). Plusieurs

métabolites conjugués ont été identifiés, les principaux (inactifs) étant deux conjugués à la glycine de métabolites de type acide carboxylique du pitolisant et un glucuronide d'un métabolite cétonique et monohydroxylé-désaturé du pitolisant.

Inhibition/Induction

Sur les microsomes hépatiques, le pitolisant et ses principaux métabolites n'inhibent pas significativement les activités des cytochromes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ou CYP3A4 et des isoformes d'uridine diphosphate glucuronosyl transférases UGT1AT1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7 jusqu'à des concentrations de 13,3 µM, un niveau considérablement plus élevé que les niveaux atteints avec la dose thérapeutique. Le pitolisant est un inhibiteur du CYP2D6 de puissance modérée ($IC_{50} = 2,6 \mu M$).

D'après les données *in vitro*, le pitolisant et ses principaux métabolites peuvent induire le CYP3A4 et le CYP2B6 à des concentrations thérapeutiques et, par extrapolation, le CYP2C, les UGT et la P-gp. Une étude clinique a été menée pour évaluer l'effet du pitolisant sur le CYP3A4 et le CYP2B6 en utilisant le midazolam et le bupropion comme substrat modèle du CYP3A4 et du CYP2B6, respectivement. Le pitolisant n'affecte pas la pharmacocinétique du bupropion et n'est donc pas un inducteur du CYP2B6 ou du CYP1A2 et doit être considéré comme un inducteur limite/faible du CYP3A4 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Des études *in vitro* montrent que le pitolisant n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-gp (glycoprotéine P) humaine et de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein). Le pitolisant n'est pas un substrat des OATP1B1 et OATP1B3. Le pitolisant n'est pas un inhibiteur important des OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, ou MATE2K à la concentration testée. Le pitolisant a montré une inhibition supérieure à 50% envers l'OCT1 (transporteurs de cations organiques 1) à la concentration de 1,33 µM, la concentration inhibitrice IC_{50} extrapolée du pitolisant est de 0,795 µM (voir rubrique 4.5).

Élimination

La demi-vie plasmatique du pitolisant est de 10 à 12 heures.

L'élimination est principalement urinaire (environ 90 %) sous la forme de métabolites pharmacologiquement inactifs non conjugués et de métabolites conjugués à la glycine et glucuronide. Une faible fraction (2,3 %) est retrouvée dans les fèces,

Linéarité/non-linéarité

Une évaluation croisée des données à dose unique montre que les expositions au pitolisant augmentent proportionnellement avec des doses comprises entre 18 et 216 mg de pitolisant, mais légèrement plus que proportionnellement à la dose pour des doses cliniques de 4,5 à 18mg.

Populations particulières

Il est peu probable qu'il y ait des différences cliniquement significatives de la pharmacocinétique du pitolisant en raison du sexe. Le pitolisant n'a pas été étudié chez la population obèse avec un IMC > 40 kg / m².

Poids corporel

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, il est attendu qu'une dose de 20 mg résulte en une $C_{max,ss}$ et une $AUC_{t,ss}$ médianes de 41.3 ng/mL (Intervalle de Prédition à 90% [IP]: 5.6 à 111.1 ng/mL) et 418 h.ng/mL (IP 90% : 40 à 1302 h.ng/mL) pour les patients pesant entre 48 et 67 kg, respectivement, contre 23.6 ng/mL (IP 90% of 3.9 à 69.1 ng/mL) et 272 h.ng/mL (IP 90%: 33 à 1300 h.ng/mL) pour les patients pesant entre 95 et 140 kg, respectivement. Après titration du pitolisant, les patients avec un poids corporel faible sont plus susceptibles d'être traités à une dose plus faible que celle des patients avec un poids corporel élevé.

Patients âgés

Les paramètres pharmacocinétiques du pitolisant ne sont pas modifiés entre des patients âgés de 68 à 80 ans et des patients plus jeunes (18 à 45 ans). Une légère variation de la cinétique sans pertinence

clinique a été observée au-delà de 80 ans. Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. En conséquence, la posologie devra être ajustée en fonction du statut de la fonction rénale et hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Chez des patients insuffisants rénaux (stade 2 à 4 selon la classification internationale des maladies rénales chroniques, soit une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 89 ml/min), il a été observé une augmentation d'un facteur de 2,5 de la C_{max} et l'ASC (voir rubrique 4.2). Le mécanisme sous-jacent est inconnu.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), l'ASC a augmenté d'un facteur 1,4 tandis que la C_{max} est restée inchangée, par rapport aux volontaires sains normaux.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), l'ASC a augmenté d'un facteur 2,4, tandis que la C_{max} est restée inchangée (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique du pitolisant après administration répétée chez des patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas encore été évaluée.

Race

Toutes les études ont été réalisées principalement chez des Caucasiens (Caucasiens = 270; Noirs = 38; Asiatiques = 20; Autres = 3). Sur la base des données fournies par le demandeur, l'exposition semble être similaire entre les différentes races.

Phénotypes du CYP2D6 et polymorphisme du CYP3A

L'exposition au pitolisant était plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 après une dose unique et à l'état d'équilibre. La C_{max} et l'ASC_(0-tau) étaient environ 2,7 fois et 3,2 fois supérieures au jour 1 et 2,1 fois et 2,4 fois supérieures au jour 7. La demi-vie sérique du pitolisant était plus longue chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 que chez les métaboliseurs extensifs (normaux).

Chez les sujets métaboliseurs intermédiaires, extensifs (normaux) ou ultra-rapides du CYP2D6, le CYP2D6 est la principale enzyme impliquée dans la biotransformation du pitolisant, le CYP3A est impliqué dans une moindre mesure et le polymorphisme génétique du CYP3A4 et du CYP3A5 est peu susceptible d'avoir un effet significatif sur la pharmacocinétique du pitolisant.

Chez ces sujets, les inhibiteurs du CYP2D6 auront un effet sur la pharmacocinétique du pitolisant, et pas les inhibiteurs du CYP3A. Chez les sujets métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6, les inducteurs du CYP3A peuvent conduire à une élimination encore plus rapide du pitolisant et à des expositions plus faibles par rapport aux autres sous-groupes. Cela peut entraîner des expositions inférieures aux concentrations thérapeutiques.

Chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2D6 ou métaboliseurs intermédiaires, extensifs ou ultra-rapides du CYP2D6 prenant des inducteurs du CYP3A, le CYP3A est significativement impliqué dans la biotransformation du pitolisant et le CYP2D6 est impliqué dans une moindre mesure. Ce n'est que dans ces conditions que les polymorphismes génétiques des CYP3A4 et 3A5 peuvent avoir un effet significatif sur la pharmacocinétique du pitolisant.

Chez les sujets qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6, les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A auront un effet bien moindre sur la pharmacocinétique du pitolisant et des inhibiteurs du CYP2D6.

Chez les sujets métaboliseurs intermédiaires, extensifs ou ultra-rapides du CYP2D6 prenant un inducteur du CYP3A, un inhibiteur du CYP3A entraînera une diminution de la contribution du CYP3A au métabolisme global. Cependant, l'exposition est très probablement similaire à celle des sujets qui ne prennent pas d'inducteur du CYP3A. Ainsi, dans cette sous-population, il est peu probable que l'inhibition du CYP3A affecte la pharmacocinétique du pitolisant.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat, des épisodes de convulsions transitoires réversibles sont survenus à T_{max} et pourraient être imputables à un métabolite abondant chez cette espèce mais non chez l'homme. Chez le singe et aux

plus fortes doses, des signes cliniques transitoires liés au système nerveux central, dont des vomissements, des tremblements et des convulsions ont été rapportés. Aux plus fortes doses, les rats ont présenté des modifications histopathologiques limitées dans certains organes (foie, duodénum, thymus, glandes surrénales et poumons).

Le pitolisant bloque le canal hERG avec une CI_{50} dépassant les concentrations thérapeutiques et induit un faible allongement du QTc chez le chien.

Des études précliniques réalisées chez la souris, le singe et le rat ont évalué la dépendance et le potentiel addictogène. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée des études de tolérance, dépendance et d'auto-administration.

Le pitolisant ne présente aucun effet génotoxique ni cancérogène.

Un effet tératogène du pitolisant a été observé à des doses toxiques maternelles (marge de sécurité pour la tératogenèse de 7,3 et 2,6 chez le rat et le lapin, respectivement). À fortes doses, le pitolisant a entraîné des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une diminution de la motilité, sans effet significatif sur les indices de fertilité chez les rats mâles ; le pitolisant a également entraîné une diminution du pourcentage d'embryons vivants et une augmentation des pertes post-implantatoires chez les rats femelles (marge de sécurité de 2,3). Le pitolisant a entraîné un retard de développement post-natal (marge de sécurité de 2,3).

Le pitolisant et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire et sont secrétés dans le lait maternel chez l'animal.

Etudes de toxicité juvénile

Les études de toxicité juvénile chez le rat ont indiqué que l'administration de fortes doses de pitolisant avait induit une mortalité liée à la dose et des épisodes de convulsions qui pourraient être attribuables à un métabolite abondant chez le rat mais non chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460)
Crosppovidone type A (E1202)
Talc (E553b)
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre (E551)

Pellage

Alcool polyvinyle (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon à vis inviolable à fermeture de sécurité enfant en polypropylène muni d'un dessicant (gel de silice).

Ozawade 4,5 mg

Flacon de 30 ou 90 comprimés.

Ozawade 18 mg

Flacon de 30 ou 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22/07/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Pathéon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ozawade 4,5 mg, comprimés pelliculés
pitolisant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés.
90 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ozawade 4,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ozawade 4,5 mg, comprimés pelliculés
pitolisant
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 comprimés
90 comprimés

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ozawade 18 mg, comprimés pelliculés
pitolisant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés.
90 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ozawade 18 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE

ETIQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ozawade 18 mg, comprimés pelliculés
pitolisant
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 comprimés
90 comprimés

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

OZAWADE 4,5 mg, comprimés pelliculés OZAWADE 18 mg, comprimés pelliculés pitolisant

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que OZAWADE et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre OZAWADE
3. Comment prendre OZAWADE
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver OZAWADE
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que OZAWADE et dans quels cas est-il utilisé ?

Ozawade contient le principe actif pitolisant.

Ozawade est un médicament utilisé pour améliorer l'éveil et réduire la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes atteints d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Il est utilisé quand la somnolence n'a pas été traitée de façon satisfaisante par un traitement primaire du SAHOS tel que la pression positive continue (PPC) ou chez les patients qui ne tolèrent pas la PPC.

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil est une affection qui vous fait arrêter de respirer pendant 10 secondes ou plus pendant le sommeil. Cela peut provoquer une somnolence diurne excessive et une tendance à s'endormir soudainement dans des situations inappropriées.

La substance active, le pitolisant, agit en s'attachant à des récepteurs sur les cellules du cerveau qui sont impliqués dans la stimulation de la vigilance. Cet effet permet de réduire la somnolence diurne et la fatigue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre OZAWADE ?

Ne prenez jamais OZAWADE

- Si vous êtes allergique à la substance active d'Ozawade (pitolisant) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez des problèmes hépatiques graves, car Ozawade est normalement dégradé dans le foie et des taux élevés peuvent apparaître chez les patients dont la fonction hépatique est gravement atteinte.
- Si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Parlez à votre médecin avant de prendre Ozawade si l'une des situations ci-dessous vous concerne :

- Si vous avez souffert d'anxiété ou de dépression avec des pensées suicidaires.
- Si vous souffrez de troubles du foie ou du rein, car il peut être nécessaire d'adapter votre dose.
- Si vous avez un ulcère gastrique ou vous prenez des médicaments qui peuvent irriter votre estomac tels que les médicaments qui réduisent les inflammations, car des réactions gastriques peuvent survenir avec Ozawade.
- Si vous êtes en surpoids ou vous avez un poids insuffisant, car vous pouvez avoir un changement de votre poids corporel (augmentation ou diminution) en prenant Ozawade.
- Si vous avez des problèmes cardiaques. Votre médecin devra vérifier cela régulièrement pendant que vous prenez Ozawade.
- Si vous avez une épilepsie grave.

Ozawade ne remplace pas votre traitement primaire de la SAHOS tel que la PPC. Vous devez continuer à utiliser un tel traitement en plus de Ozawade.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Ozawade.

Enfants et adolescents

Les enfants et les adolescents ne doivent pas prendre Ozawade.

Autres médicaments et OZAWADE

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ozawade peut affecter la façon dont les autres médicaments fonctionnent et les autres médicaments peuvent affecter la façon dont Ozawade fonctionne. Votre médecin peut avoir besoin d'ajuster la dose que vous prenez.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- des antidépresseurs tels que clomipramine, duloxétine, fluoxétine, imipramine, mirtazapine, paroxétine et venlafaxine
- le bupropion, utilisé comme antidépresseur ou pour aider à l'arrêt du tabac,
- des médicaments pour traiter des allergies appelés anti-histaminiques tels que maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine, mépyramine et doxylamine
- la rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose ou d'autres infections,
- des médicaments antiépileptiques (pour contrôler les convulsions) tels que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital,
- la quinidine, la digoxine (utilisées pour traiter les troubles du rythme cardiaque),
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes pour la dépression,
- le cinacalcet utilisé pour le traitement des troubles de la glande parathyroïde,
- la terbinafine utilisée pour traiter les infections dues à des champignons,
- la metformine, le répaglinide utilisés pour traiter le diabète,
- des médicaments pour traiter le cancer tels que le docétaxel, l'irinotecan,
- le cisapride utilisé pour traiter le reflux gastrique,
- le pimozide utilisé pour traiter certains troubles mentaux,
- l'halofantrine utilisée pour traiter le paludisme,
- l'éfavirenz, un médicament antiviral pour traiter le VIH,
- la morphine utilisée pour traiter les douleurs graves,
- le paracétamol utilisé pour traiter la douleur,
- des médicaments anticoagulants (qui évitent la formation de caillots de sang) comme le dabigatran et la warfarine ,
- le probénécide (utilisé dans le traitement de la goutte et de l'arthrite goutteuse)
- des médicaments pour traiter la douleur, l'inflammation et la fièvre comme l'aspirine, le diclofénac, l'ibuprofène, le meloxicam et le naproxène,
- des contraceptifs hormonaux (pour le contrôle des naissances), voir section « Grossesse » ci-dessous.

Le pitolisant peut être utilisé en association avec le modafinil ou l'oxybate de sodium.

Grossesse et allaitements

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Ozawade ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sans avis médical. Il n'y a pas suffisamment d'informations sur le risque de prendre Ozawade pendant la grossesse. Si vous êtes une femme, vous devez prendre un contraceptif pendant votre traitement avec Ozawade et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement. Comme Ozawade peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée.

Allaitements

Vous devez cesser d'allaiter si vous prenez Ozawade. Ozawade passe dans le lait maternel chez l'animal.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez vous sentir somnolent ou votre capacité à vous concentrer peut être diminuée. Vous devez être prudent lors d'activités qui nécessitent de la concentration telles que la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Si vous ne savez pas si votre état exerce un effet négatif sur votre aptitude à conduire, parlez-en avec votre médecin ou à votre pharmacien.

3. Comment prendre OZAWADE ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le traitement commence généralement avec une dose de 4,5 mg une fois par jour et est progressivement augmenté pendant une période de trois semaines jusqu'à la dose la plus appropriée. À tout moment, votre médecin peut augmenter ou diminuer votre dose en fonction de la façon dont le médicament fonctionne pour vous et comment vous le tolérez. La dose journalière maximale est de 36 mg.

Plusieurs jours peuvent être nécessaires avant de ressentir le bénéfice du médicament, et le bénéfice maximal est généralement ressenti au bout de quelques semaines.

Ne modifiez pas la dose de Ozawade par vous-même. Toute modification de la posologie doit être prescrite et suivie par votre médecin.

Pour une dose de 4,5 mg, prenez un comprimé à 4,5 mg.

Pour une dose de 9 mg, prenez deux comprimés à 4,5 mg.

Pour une dose de 18 mg, prenez un comprimé à 18 mg.

Pour une dose de 36 mg, prenez deux comprimés à 18 mg.

Prenez Ozawade par voie orale une fois par jour le matin avec votre petit-déjeuner.

Ne prenez pas de dose de Ozawade l'après-midi car vous pourriez avoir des difficultés à dormir.

Si vous avez pris plus de OZAWADE que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés de Ozawade, contactez le service des urgences de l'hôpital le plus proche, ou informez immédiatement votre médecin ou pharmacien. Vous pourriez éprouver des maux de tête, des maux d'estomac, des nausées ou être irritable. Vous pourriez également avoir des difficultés à dormir. Prenez cette notice et tous les comprimés restants avec vous.

Si vous oubliez de prendre OZAWADE

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez la dose suivante au moment habituel, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre OZAWADE

Vous devez continuer à prendre Ozawade tant que votre médecin vous demande de le faire. Vous ne devez pas arrêter subitement de prendre Ozawade.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Maux de tête,
- Difficultés à dormir, problèmes de sommeil, anxiété
- Sensation de tournis (vertige)
- Nausée, gêne dans le ventre (abdomen)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Infection virale des voies respiratoires supérieures (rhume), bouton de fièvre
- Modification des analyses de saignement, valeurs sanguines liées à la fonction hépatique anormales, élévation de la pression artérielle, augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Intolérance à l'alcool, augmentation de l'appétit, faible taux de sucre dans le sang, changement de poids corporel
- Irritabilité, état de confusion, peurs, réactions de panique, désir sexuel modifié ou augmenté, se sentir déprimé, se sentir nerveux
- Perte d'équilibre, troubles du rythme du sommeil, modification du goût, phases soudaines et imprévisibles de mobilité et d'immobilité, migraine, paralysie pendant le sommeil, perte de la capacité à effectuer des activités physiques
- Gonflement d'une paupière, sécheresse oculaire, présence de flashes de lumière ou de corps flottants dans la vision
- Bourdonnement dans les oreilles
- Rythme cardiaque irrégulier, palpitations, fréquence cardiaque rapide, fréquence cardiaque anormale
- Bouffées de chaleur, pression sanguine élevée, augmentation soudaine de la pression sanguine
- Bâillements, toux, difficulté à respirer la nuit
- Diarrhée, constipation, sécheresse de la bouche, troubles du tube digestif, inflammation du tube digestif, décoloration des selles, odeur de l'haleine, flatulences, saignements rectaux, sécrétion élevée de salive
- Éruption cutanée, démangeaisons du visage, rougeur de la peau, sueurs froides, transpiration excessive, transpiration nocturne, sensibilité élevée anormale de la peau au soleil
- Gêne au niveau des bras et des jambes, spasmes musculaires, douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs des tendons
- Urines fréquentes
- Douleur et sensation d'inconfort, fatigue, sensation de chaleur, sensation de soif, œdème des jambes ou des mains

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver OZAWADE ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient OZAWADE

La substance active est le pitolisant.

Ozawade 4,5 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

Ozawade 18 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

Les autres composants sont cellulose microcristalline, crospovidone type A, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, alcool polyvinyle, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350

Comment se présente OZAWADE et contenu de l'emballage extérieur

Ozawade 4,5 mg est un comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face.

Ozawade 18 mg est un comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face.

Ozawade est disponible en flacons de 30 ou 90 comprimés.

Ozawade 4,5 mg est disponible en boîte contenant 1 flacon de 30 comprimés et de 90 comprimés.

Ozawade 18 mg est disponible en boîte contenant 1 flacon de 30 et de 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bioprojet Pharma

9 rue Rameau

75002 Paris

France

Fabricant

Ozawade 18 mg

Inpharmasci

ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies

1 rue Nungesser

59121 Prouvy

France

Ozawade 4,5 mg

Patheon

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Bioprojet Benelux

0032(0)78050202

info@bioprojet.be

Lietuva

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

България

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Luxembourg/Luxemburg

Bioprojet Benelux

0032(0)78050202

info@bioprojet.be

Česká republika

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Magyarország

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Danmark

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland

B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com

Malte

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Deutschland

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

info@bioprojet.de

Nederland

Bioprojet Benelux N.V.

088 34 34 100

info@bioprojet.nl

Eesti

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Norge

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland

B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com

Ελλάδα

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Österreich

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

España

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Polska

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

France

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Portugal

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Hrvatska

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

România

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com

Irlande

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Kύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.