ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ozawade 4,5 mg comprimidos revestidos por película
Ozawade 18 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ozawade 4,5 mg comprimido revestido por película
Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

Ozawade 18 mg comprimido revestido por película
Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Ozawade 4,5 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 3,7 mm e com "5" gravado num dos lados.

Ozawade 18 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 7,5 mm e com "20" gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ozawade é indicado para melhorar a vigília e reduzir a sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) cuja SDE não foi satisfatoriamente tratada pela terapêutica primária para a AOS, como pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), ou que foram intolerantes a este tipo de terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um profissional de saúde com experiência no tratamento da AOS e em risco cardiovascular. A AOS deve ser reavaliada anualmente.

Ozawade não é uma terapêutica para a obstrução subjacente das vias aéreas em doentes com AOS. A terapêutica primária para a AOS deve ser mantida ou periodicamente reavaliada em doentes que são intolerantes à terapêutica primária para a AOS.

Posologia

Pitolisant deve ser utilizado na dose efetiva mais baixa, dependendo da resposta e da tolerância de cada doente, de acordo com um regime de aumento da dose, sem exceder a dose de 18 mg/dia:
- Semana 1: dose inicial de 4,5 mg (um comprimido de 4,5 mg) por dia.
- Semana 2: a dose pode ser aumentada para 9 mg (dois comprimidos de 4,5 mg) por dia.

- Semana 3: a dose pode ser aumentada para 18 mg (um comprimido de 18 mg) por dia ou diminuída para 4,5 mg (um comprimido de 4,5 mg) por dia.

A dose pode ser diminuída (até 4,5 mg por dia) ou aumentada (até 18 ou 36 mg por dia) em qualquer momento, de acordo com a avaliação do médico e a resposta do doente.

A dose diária total deve ser administrada como uma dose única de manhã, ao pequeno-almoço.

Manutenção da eficácia
Uma vez que os dados sobre a eficácia a longo prazo são limitados (ver secção 5.1), o médico deve avaliar periodicamente a eficácia contínua do tratamento.

Populações especiais

Idosos
Os dados disponíveis nos idosos são limitados. Por conseguinte, a dosagem deve ser ajustada de acordo com a sua resposta e tolerância individuais.
Foi notificada uma percentagem superior de casos de insónia em idosos, devendo a dosagem ser ajustada em conformidade (ver secção 4.8).

Compromisso renal
Em doentes com compromisso renal, a dose diária máxima deve ser de 18 mg.

Compromisso hepático
Não é necessário qualquer ajuste da dosagem em doentes com compromisso hepático ligeiro.
Em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) duas semanas após o início do tratamento, a dose diária pode ser aumentada, sem exceder uma dose máxima de 18 mg (ver secção 5.2).
Pitolisant é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3).

População pediátrica
Não existe utilização relevante de Ozawade na população pediátrica para a apneia obstrutiva do sono (AOS).

Fenótipo de metabolizadores da CYP2D6 (se conhecido)
Em comparação com os metabolizadores extensivos da CYP2D6, observa-se uma maior exposição sistémica (até 3 vezes superior) nos metabolizadores fracos da CYP2D6 e observa-se uma menor exposição (0,8 vezes inferior) nos metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6. Não se observa qualquer diferença na exposição sistémica entre os metabolizadores extensivos e intermédios da CYP2D6.
No regime de aumento de dose, a maior exposição em metabolizadores fracos da CYP2D6 deve ser tida em conta, podendo ser considerado um ajuste da dose em doentes com genótipo de metabolizadores fracos da CYP2D6 conhecido, dependendo da resposta e tolerância individuais (ver secção 5.2). Além disso, neste momento não pode ser dada qualquer recomendação de dose para os metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 tratados com um indutor da CYP3A, porque a farmacocinética é atualmente desconhecida nesta subpopulação.

Modo de administração

Para administração por via oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Perturbações do foro psiquiátrico

Pitolisant deve ser administrado com precaução nos doentes com antecedentes de perturbações do foro psiquiátrico como ansiedade grave ou depressão grave com risco de ideação suicida. Foram notificados casos de ideação suicida em doentes com antecedentes do foro psiquiátrico medicados com pitolisant.

Compromisso hepático

Pitolisant deve ser administrado com precaução nos doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e o regime posológico deve ser adaptado de acordo com a secção 4.2.

Doenças gastrointestinais

Foi notificada a ocorrência de reações de distúrbios gástricos utilizando o pitolisant, pelo que o medicamento deve ser administrado com precaução nos doentes com distúrbios gástricos relacionados com a acidez (ver secção 4.8) ou quando administrado concomitantemente com irritantes gástricos como corticosteroides ou AINE (ver secção 4.5).

Doenças da nutrição

Pitolisant deve ser administrado com precaução nos doentes com obesidade grave ou anorexia grave (ver secção 4.8). No caso de alteração significativa do peso, o tratamento deve ser reavaliado pelo médico.

Cardiopatias

Em dois estudos dedicados do intervalo QT, doses supraterapêuticas de pitolisant (6-12 vezes a dose terapêutica, que é de 108 mg a 216 mg) produziram um prolongamento ligeiro a moderado do intervalo QT (10-13 ms). Os doentes com doença cardíaca, hipertensão, com risco de acontecimentos cardiovasculares adversos major (MACE), que tomam concomitantemente outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que apresentem aumento do risco de distúrbios de repolarização, que tomam concomitantemente outros medicamentos que aumentam significativamente os rácios da C_{max} e da AUC do pitolisant (ver secção 4.5), ou doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado (ver secção 4.4) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.5).

Epilepsia

Em modelos animais, foram notificadas convulsões com doses altas (ver secção 5.3). Em ensaios clínicos, foi notificado um agravamento da epilepsia em um doente epilético. Devem ser tomadas precauções em doentes com epilepsia grave.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e até pelo menos 21 dias após descontinuação do tratamento (com base na semivida do pitolisant/metabolitos). Pitolisant pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais. Por conseguinte, se a doente estiver a utilizar contracetivos hormonais, deve ser utilizado um método contracetivo alternativo eficaz (ver secções 4.5 e 4.6).

Interações medicamentosas

Deve ser evitada a associação de pitolisant com substratos da CYP3A4 e que tenham uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.5).

Abuso, efeito *rebound*

Num estudo específico, pitolisant apresentou sinais muito baixos, ou ausência de quaisquer sinais, sugestivos de abuso com a dose terapêutica atual de 36 mg e com doses de até 216 mg; consequentemente, o potencial para abuso ou para a utilização de pitolisant para fins recreativos é muito baixo.

Não foi notificado qualquer efeito *rebound* (agravamento dos sintomas em comparação com a linha de base) durante os ensaios clínicos. No entanto, a descontinuação do tratamento deve ser monitorizada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Antidepressivos

Os antidepressivos tri ou tetracíclicos com propriedades antirrecetores H1 da histamina (por exemplo, imipramina, clomipramina, mirtazapina) podem afetar a eficácia de pitolisant pois podem reduzir o efeito da histamina endógena libertada no cérebro pelo tratamento, devendo ser utilizada uma alternativa terapêutica.

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos (antagonistas dos recetores H1) que atravessam a barreira hematoencefálica (por exemplo, maleato de feniramina, clorofeniramina, difenidramina, prometazina, mepiramina e doxilamina) podem afetar a eficácia de pitolisant, devendo ser utilizada uma alternativa terapêutica.

Substâncias que prolongam o intervalo QT ou que apresentem aumento do risco de distúrbios de repolarização (por exemplo, haloperidol, risperidona, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, loratadina e sildenafil)

A associação com pitolisant deve ser feita sob cuidadosa monitorização (ver secção 4.4).

Interações farmacocinéticas

Em indivíduos que são metabolizadores intermédios, extensivos (normais) ou ultrarrápidos da CYP2D6, a CYP2D6 é a enzima principal envolvida na biotransformação de pitolisant, com um envolvimento em menor grau da CYP3A. Em indivíduos que são metabolizadores fracos da CYP2D6 ou metabolizadores intermédios, extensivos ou ultrarrápidos da CYP2D6 tratados com indutores da CYP3A, há um envolvimento significativo da CYP3A na biotransformação de pitolisant, com um envolvimento em menor grau da CYP2D6.

Medicamentos que afetam o metabolismo do pitolisant

- Inibidores da CYP2D6

Existe uma forte probabilidade de os inibidores da CYP2D6 afetarem a farmacocinética de pitolisant em indivíduos que são metabolizadores intermédios, extensivos ou ultrarrápidos da CYP2D6 não tratados com indutores da CYP3A, mas não em indivíduos que são metabolizadores fracos ou intermédios da CYP2D6, metabolizadores extensivos ou metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 tratados com indutores da CYP3A. Pode eventualmente ser considerado um ajuste da dosagem durante a associação, dependendo da resposta e tolerância individuais.

A administração concomitante de pitolisant com paroxetina isolada ou combinada com inibidores do CY3PA4 aumenta significativamente, na mesma medida, a C_{max} média e o rácio da $AUC_{0\text{-}72h}$ do pitolisant, em cerca de 1,5 e 2 vezes, respetivamente. Considerando a exposição duas vezes superior ao pitolisant, a sua administração concomitante com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, paroxetina,

fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropiona, quinidina, terbinafina, cinacalcet) isoladamente ou em combinação com inibidores da CYP3A4 (itraconazol, cetoconazol) deve ser feita com precaução.

- Indutores enzimáticos

Existe uma forte probabilidade de os indutores da CYP3A afetarem a farmacocinética de pitolisant em metabolizadores fracos da CYP2D6 e em metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6, desconhecendo-se atualmente o seu efeito nestas populações. Quando ambas as substâncias ativas são associadas, deve ser feita uma monitorização clínica e, eventualmente, um ajuste da dosagem durante a associação e uma semana após o tratamento com o indutor.
A administração concomitante de pitolisant com rifampicina em doses múltiplas diminui significativamente a C_{max} média e o rácio da AUC do pitolisant em cerca de 0,6 e 0,5 vezes, respetivamente. Por conseguinte, a administração concomitante de pitolisant com indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) deve ser feita com precaução. Quando o hipericão (*Hypericum Perforatum*) é tomado concomitantemente com pitolisant, devem ser tomadas precauções, devido ao seu potente efeito de indução da CYP3A4.

- Inibidores da CYP3A4

Com base na via de biotransformação "in vitro", os inibidores do CYP3A4 podem ter um impacto na farmacocinética do pitolisante, particularmente em indivíduos que são metabolizadores fracos do CYP2D6.
Foi avaliada a associação de pitolisant com sumo de toranja e itraconazol em voluntários saudáveis. Não se evidenciou qualquer interação farmacocinética medicamentosa clinicamente relevante com qualquer uma destas associações. . Nos metabolizadores fracos da CYP2D6, a coadministração de pitolisante com paroxetina (um inibidor forte da CYP2D6) combinada com um inibidor da CYP3A4 pode aumentar moderadamente a exposição em comparação com a administração de paroxetina isolada, confirmando o menor impacto clínico da inibição da CYP3A4.
No entanto, com base na via da biotransformação, deve-se ter cautela quando o pitolisante é co-administrado com inibidores do CYP2D6 e do CYP3A4 devido a uma diminuição significativa da depuração e a um aumento da exposição.

- Outros

Num estudo clínico de dose múltipla, a associação de pitolisant com probenecida reduziu a AUC de pitolisant em cerca de 0,7 vezes. Desconhece-se o mecanismo subjacente. Pode eventualmente ser considerado um ajuste da dosagem durante a associação, dependendo da resposta e tolerância individuais.

Medicamentos cujo metabolismo pode ser afetado pelo pitolisant

- Substratos da CYP3A4 e da CYP2B6

Um estudo clínico de indução mostrou que o pitolisant é um indutor fraco da CYP3A (redução de 0,2 vezes na exposição a midazolam). Por conseguinte, a associação de pitolisant com substratos da CYP3A4 com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, imunossupressores, docetaxel, inibidores das quinases, cisaprida, pimozida, halofantrina), deve ser evitada (ver secção 4.4). Com outros substratos da CYP3A4, CYP2C (por exemplo, repaglinida, fenitoína, varfarina), glicoproteína-P (por exemplo, dabigatrano, digoxina) e UGT (por exemplo, morfina, paracetamol, irinotecano), é necessária precaução quanto à monitorização clínica da sua eficácia.
Pitolisant pode diminuir a exposição aos contracetivos orais e deve ser utilizado um método contracetivo adicional mais fiável (ver secção 4.6).

- Substratos dos OCT1

Pitolisant pode ser um inibidor clinicamente relevante dos OCT1, com base em dados *in vitro,* podendo ocorrer uma interação clinicamente relevante com substratos dos OCT1 (por exemplo, metformina).

Ainda que a relevância clínica deste efeito não esteja estabelecida, aconselha-se precaução quando pitolisant é administrado com um substrato dos OCT1 (por exemplo, metformina [biguanidas]) (ver secção 5.2).

- Outros

Foi avaliada a associação de pitolisant com modafinil ou oxibato de sódio em voluntários saudáveis, nas doses terapêuticas. Não foram evidenciadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes com modafinil ou com oxibato de sódio e não é necessário o ajuste da dose quando pitolisant é coadministrado com estas terapêuticas atuais dos sintomas de AOS.

Pitolisant diminui a exposição à olanzapina em 0,3 vezes.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e até pelo menos 21 dias após descontinuação do tratamento (com base na semivida do pitolisant/metabolitos). O pitolisant/metabolitos podem reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais. Por conseguinte, se a doente estiver a utilizar contracetivos hormonais, deve ser utilizado um método contracetivo alternativo eficaz (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pitolisant em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo teratogenicidade. O pitolisant/metabolitos demonstraram atravessar a barreira placentária em ratos (ver secção 5.3).

Pitolisant não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o possível benefício ultrapasse o potencial risco para o feto.

Amamentação

Estudos em animais mostraram excreção de pitolisant/metabolitos no leite. Por conseguinte, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com pitolisant (ver secção 4.3).

Fertilidade

Estudos realizados em animais evidenciaram efeitos nos parâmetros do sémen, sem um impacto significativo no desempenho reprodutor em machos e redução na percentagem de fetos vivos em fêmeas tratadas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de pitolisant sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Os doentes com níveis anormais de sonolência que tomam pitolisant devem ser informados de que o seu nível de vigília pode não voltar ao normal. Os doentes com sonolência diurna excessiva, incluindo os doentes que tomam pitolisant, devem ser reavaliados frequentemente quanto ao grau de sonolência e, se aplicável, aconselhados a evitar conduzir ou efetuar qualquer outra atividade potencialmente perigosa.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são cefaleia 9,5%, insónia (todos os tipos) 8,0%, ansiedade 2,7%, náuseas 2,3%, dor abdominal 1,9% e vertigens 1,7%.

Lista tabelada de reações adversas

Foi notificada a ocorrência das seguintes reações adversas com pitolisant durante os estudos clínicos, as quais estão enumeradas abaixo de acordo com a terminologia preferencial da MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100, <1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, <1/100), raros (≥1/10 000, <1/1000), muito raros (<1/10 000). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

	Frequentes	**Pouco frequentes**
Infeções e infestações		Herpes zoster Infeção viral do trato respiratório superior
Doenças do sangue e do sistema linfático		Alanina-aminotransferase aumentada Aumento do colesterol no sangue Aumento da tensão arterial Aumento dos triglicerídeos no sangue Enzimas hepáticas aumentadas Transaminase aumentada
Doenças do metabolismo e da nutrição		Intolerância ao álcool Apetite aumentado Hipoglicemia Perda de peso Aumento de peso
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia (todos os tipos) Perturbações de ansiedade Perturbações do sono	Excitação confusional Transtornos e perturbações depressivos Medo Irritabilidade Perturbações nervosas Perturbações da libido Reações de pânico Síndrome de abstinência
Doenças do sistema nervoso	Dores de cabeça	Distúrbio do sono do ciclo circadiano Tonturas Disgeusia Hiperatividade psicomotora Enxaquecas Paralisia do sono Hipotonia
Afeções oculares		Edema da pálpebra Secura ocular Fotopsia
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Zumbidos
Cardiopatias		Bloqueio atrioventricular de primeiro grau Palpitações Taquicardia Extrassístoles ventriculares Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma Frequência cardíaca aumentada

Vasculopatias		Afrontamentos Hipertensão Crise de hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Bocejo Tosse Dispneia noturna
Doenças gastrointestinais	Náuseas/vómitos Dor e desconforto abdominais	Diarreia Obstipação Boca seca Enterocolite Descoloração fecal Doenças gastrointestinais Mau hálito Flatulência Hemorragia retal Hipersecreção salivar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Hiperidrose Prurido Eritema Suores frios Suores noturnos Dermatite solar
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Desconforto nos membros Espasmos musculares Mialgia Artralgia Tendinite
Doenças renais e urinárias		Polaquiúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor e desconforto Astenia Pirexia Sede Edema periférico

Descrição de reações adversas selecionadas

Dores de cabeça e insónias
Foi notificada a ocorrência de episódios de dores de cabeça e insónias (9,5% e 8,0%) durante os estudos clínicos na indicação de AOS, mais frequentes em mulheres (dores de cabeça e insónias) e em doentes idosos (insónias). A maioria destas reações adversas foi ligeira a moderada (ver secção 4.2). A dosagem deve ser ajustada em conformidade.

Distúrbios gástricos
Foi notificada a ocorrência de distúrbios gástricos provavelmente causados por hiperacidez em 3,5% dos doentes tratados com pitolisant durante os estudos clínicos. Foram notificadas percentagens mais elevadas de náuseas em mulheres. Estes efeitos foram essencialmente ligeiros a moderados. No caso de persistência dos efeitos, poderá ser iniciado um tratamento corretivo com um inibidor da bomba de protões.

Doentes com índice de massa corporal (IMC) baixo/normal (<25)
Foi notificada a ocorrência de dores de cabeça, insónias, náuseas e ansiedade em percentagens mais elevadas em doentes com IMC baixo/normal. A dosagem deve ser ajustada em conformidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os sintomas de sobredosagem com pitolisant podem incluir dores de cabeça, insónias, irritabilidade, náuseas e dor abdominal.

Controlo

No caso de sobredosagem, recomenda-se internamento e monitorização das funções vitais. Não existe nenhum antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso, código ATC: N07XX11.

Mecanismo de ação

Pitolisant é um antagonista/agonista inverso dos recetores H3 da histamina ativo por via oral que, através do bloqueio que exerce nos autorrecetores da histamina aumenta a atividade dos neurónios histaminérgicos do cérebro, um sistema de excitação principal com projeções disseminadas para todo o cérebro. O pitolisant também modula vários sistemas neurotransmissores, aumentando a libertação de acetilcolina, noradrenalina e dopamina no cérebro.

Eficácia clínica

A eficácia de pitolisant para o tratamento da sonolência diurna excessiva (SDE) em doentes com apneia obstrutiva do sono (AOS) foi estudada em dois ensaios clínicos principais: HAROSA I e HAROSA II.

O ensaio clínico HAROSA I estudou a eficácia e a segurança de pitolisant no tratamento da sonolência diurna excessiva em doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono (AOS) e tratados por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), mas ainda com queixas de sonolência diurna excessiva (SDE). Tratou-se de um estudo prospetivo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação com pitolisant comparativamente com placebo, com uma fase de 12 semanas em dupla ocultação. Foram analisados 244 doentes (183 pitolisant, 61 placebo), 83% do sexo masculino, com idade média de 53 anos, 12% com mais de 65 anos. Os doentes apresentavam sonolência diurna excessiva (uma pontuação na Escala de Sonolência de Epworth [ESS] superior ou igual a 12) e foram submetidos a terapêutica por nCPAP por um período mínimo de 3 meses, apresentando ainda queixas de sonolência diurna excessiva, apesar dos esforços feitos anteriormente para obter uma nCPAP eficaz.

A variável primária de eficácia foi a alteração na pontuação na Escala de Sonolência de Epworth (ESS) entre a entrada no estudo e o fim do tratamento. Durante a fase de dupla ocultação, a dose máxima prescrita foi de 18 mg para 79,8% dos doentes no grupo de tratamento ativo e para 88,5% dos

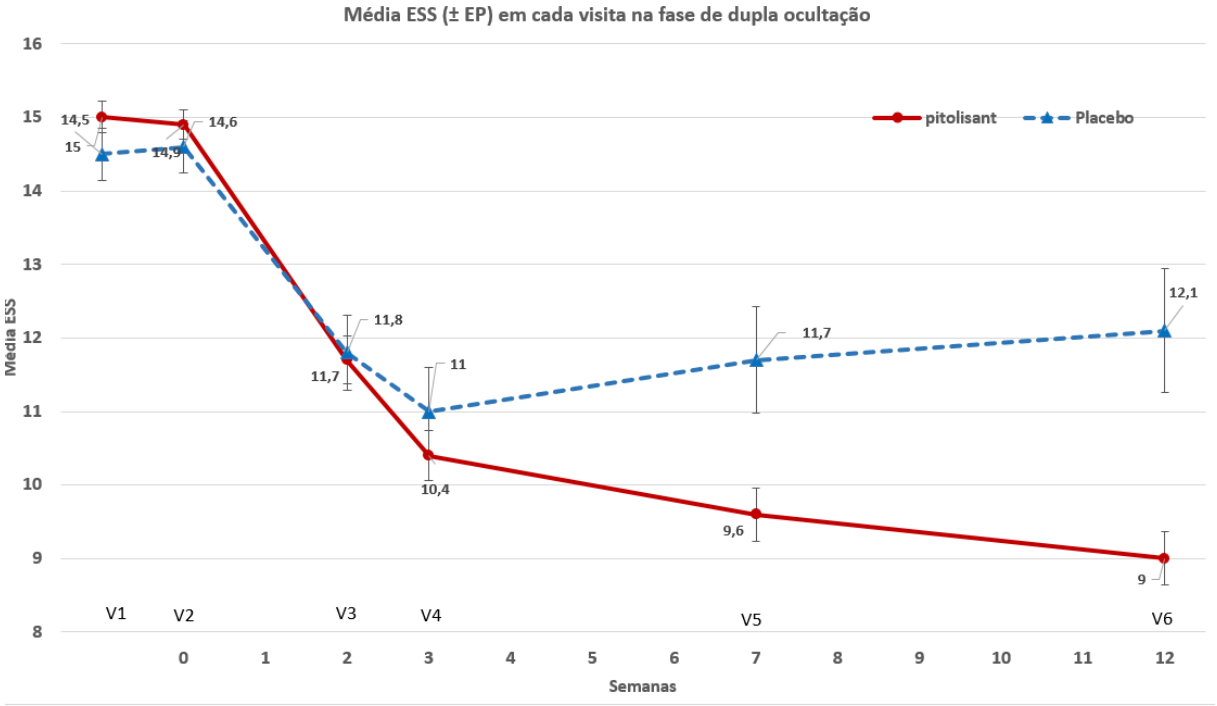
doentes no grupo de placebo. A dose máxima é atingida após um aumento progressivo de dose durante três semanas, começando com 4,5 mg.

Após 12 semanas de tratamento em dupla ocultação, foi registada uma melhoria significativa na ESS com pitolisant, comparativamente com placebo (tabela 1).

Tabela 1: resumo dos resultados de Eficácia após 12 semanas no HAROSA I

Parâmetros	Grupo de tratamento (n)	Pontuação no início do estudo (em V2)	Pontuação final (em V6)	Alteração	Diferença em relação a placebo IC 95%	Valor P
ESS (DP)	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		

Figura 1 Alterações na pontuação da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) no estudo P09-08
Fase dupla ocultação - População ITT (N = 244)



O ensaio clínico HAROSA II estudou a eficácia e a segurança de pitolisant no tratamento da sonolência diurna excessiva em doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono (AOS) que recusaram a terapêutica por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). Tratou-se de um estudo prospetivo, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação com pitolisant comparativamente com placebo, com uma fase de 12 semanas em dupla ocultação seguida de uma extensão aberta com duração de 40 semanas. Foram analisados 268 doentes (201 pitolisant, 67 placebo), 75% do sexo masculino, com idade média de 52 anos, 12% com mais de 65 anos. Os doentes apresentavam uma pontuação na Escala de Sonolência de Epworth [ESS] superior ou igual a 12 e recusaram a terapêutica por nCPAP, mantendo-se as queixas de sonolência diurna excessiva.

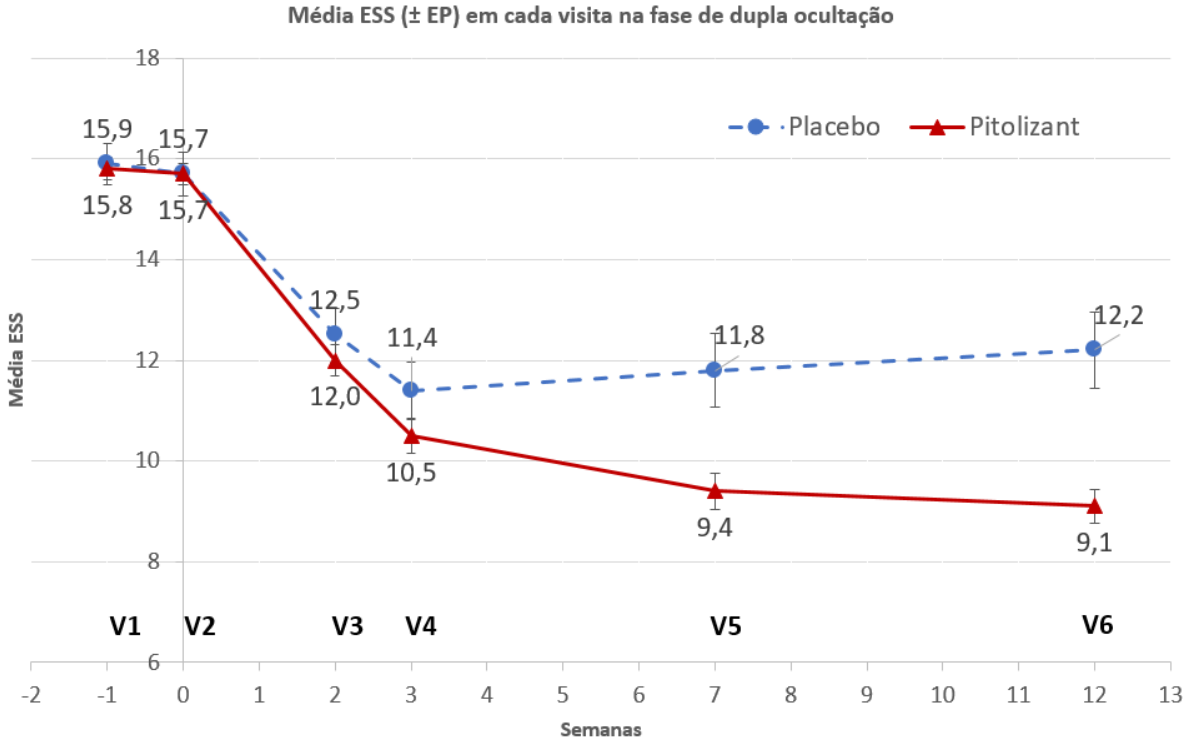
A variável primária de eficácia foi a alteração na pontuação na Escala de Sonolência de Epworth (ESS) entre a entrada no estudo e o fim do tratamento. Durante a fase de dupla ocultação, a dose máxima prescrita foi de 18 mg para 82,5% dos doentes no grupo de tratamento ativo e para 86,6% dos doentes no grupo de placebo.

Após 12 semanas de tratamento em dupla ocultação, foi registada uma melhoria significativa na ESS com pitolisant, comparativamente com placebo (ajuste do modelo ANCOVA para ESS e IMC em V2 e centro de estudo como efeito aleatório) (Tabela 2).

Tabela 2: resumo dos resultados de Eficácia após 12 semanas no HAROSA II

Parâmetros	Grupo de tratamento (n)	Pontuação no início do estudo (em V2)	Pontuação final (em V6)	Alteração	Diferença em relação a placebo IC 95%	Valor P
ESS (DP)	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		

Figura 2 Alterações na pontuação da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) no estudo P09-09
Fase dupla ocultação - População ITT (N = 268)



Numa análise alargada, os dois estudos HAROSA foram comparados e combinados, apresentando melhoria significativa com pitolisant em comparação com placebo nos parâmetros principais (ESS, teste de OSleR, Escala de Fadiga de Pichot e CGI).

Tabela 3: Resultados principais de eficácia na análise agrupada HAROSA I - HAROSA II

	Média	IC 95%	p
Teste de OSleR (1)	1,18	-1,02, 1,35	P=0,022
Escala de fadiga de Pichot (2)	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI (3)	-0,63	-0,84, -0,47	P<0,001

1) Rácio médio pitolisant/placebo
2) efeito terapêutico
3) diferença pitolisant-placebo

Dados abertos

Os doentes que participaram do período de 12 semanas em dupla ocultação dos estudos HAROSA I e HAROSA II puderam participar na fase aberta de 40 semanas. O objetivo principal da fase aberta foi a segurança e a eficácia a longo prazo de pitolisant até 18 mg / dia. A manutenção do efeito de pitolisant na SDE em doentes com AOS não foi estabelecida nos ensaios em ocultação e controlados com

placebo. No estudo HAROSA I, 1,5% dos doentes descontinuaram o estudo durante a fase aberta devido a falta de eficácia e 4,0% devido a acontecimentos adversos. No estudo HAROSA II, 1,3% dos doentes descontinuaram o estudo durante a fase aberta devido a falta de eficácia e 2,5% devido a acontecimentos adversos.

O HAROSA III foi um estudo prospetivo, aleatório, em dupla ocultação (12 semanas), controlado por placebo em 361 doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono. Os participantes queixaram-se de SDE (sonolência diurna excessiva) apesar de tratados com terapia nCPAP ou tinham SDE e recusaram a terapia nCPAP. Os participantes foram selecionados aleatoriamente para tomar pitolisante (n=242) ou placebo (n=119). O pitolisante foi titulado de 9 para 18 mg e depois, consoante a resposta do doente, manteve-se estável ou foi titulado para 36 mg ou foi reduzido para 9 mg. Os indivíduos mantiveram-se numa fase de dose estável durante 9 semanas. O objetivo primário de eficácia foi a alteração da pontuação da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) em relação aos valores iniciais no final do tratamento. Com pitolisante (36 mg, uma vez por dia), a ESS melhorou de 14,5 pontos para 9,3 pontos na pontuação da ESS, que era de 14,0 pontos para 11,8 pontos com placebo. A diferença foi de 2,6 pontos ($p<0,001$). A melhoria na SDE avaliada pela pontuação ESS é da mesma magnitude que a observada nos outros ensaios realizados em doentes com apneia obstrutiva do sono. Não houve diferença na resposta entre os participantes com nCPAP e os participantes que recusaram nCPAP.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ozawade em todos os subgrupos da população pediátrica em apneia obstrutiva do sono (AOS) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição a pitolisant em voluntários saudáveis foi avaliada em estudos que incluíram mais de 200 sujeitos que receberam doses de pitolisant em administração única até 216 mg e durante um período até 28 dias.

Absorção
O pitolisant é bem e rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é alcançada aproximadamente três horas após a administração. A C_{max} e a AUC em estado estacionário (média geométrica, CV%) da dose terapêutica (18 mg) é de 35,5 ng/ml (59,2%) e 378 ng x h/ml (86,3%), respetivamente.
Após administrações repetidas, o estado estacionário é alcançado 5-6 dias após a administração, conduzindo a um aumento nos níveis séricos de cerca de 2 vezes. A variabilidade entre indivíduos é bastante elevada (CV% geométrico de 59,2 e 86,3 para C_{max} e AUC_{0-24h}, respetivamente), com alguns voluntários a apresentarem um perfil elevado atípico (sem problemas de tolerância).
A farmacocinética de pitolisant não é influenciada pela ingestão concomitante de alimentos.

Distribuição
O pitolisant apresenta uma elevada ligação às proteínas séricas (91,4-95,2%) e demonstra uma distribuição aproximadamente igual entre os glóbulos vermelhos e o plasma.
Pitolisant é amplamente distribuído, com um volume aparente de distribuição de 5-10 l/kg.

Biotransformação
A metabolização de pitolisant nos humanos está bem caracterizada e representa a principal via de eliminação. Os principais metabolitos não conjugados são formas clivadas de pitolisant que conduzem aos metabolitos inativos principais de ácido carboxílico, três dos quais principais e, em menor grau, cinco derivados hidroxilados/N-óxido em várias posições, encontrados na urina e no soro. Ao associar o contributo enzimático determinado *in vitro* com a exposição dos principais metabolitos identificados no estudo de equilíbrio de massa, o contributo geral estimado das enzimas CYP no metabolismo de pitolisant é de 60% para a CYP2D6 e de ~ 30% para as CYP3A4/3A5 quando o fenótipo da CYP2D6 é um metabolizador extensivo. Foram identificados vários metabolitos conjugados, sendo os principais

(inativos) dois conjugados glicínicos de metabolitos ácido carboxílico do pitolisant e um glicuronido de um metabolito cetónico do pitolisant monohidroxi insaturado.

Inibição/Indução
Nos microssomas hepáticos, o pitolisant e os seus principais metabolitos não inibem significativamente a atividade dos citocromos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ou CYP3A4 e das isoformas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 da uridina difosfato glicuronil transferase até à concentração de 13,3 µM, um nível consideravelmente superior aos níveis alcançados com a dose terapêutica. O pitolisant é um inibidor da CYP2D6 com potência moderada (CI_{50} = 2,6 µM).
Com base nos dados *in vitro*, o pitolisant e os seus metabolitos principais podem induzir a CYP3A4 e a CYP2B6 em concentrações terapêuticas, e a CYP2C, UGT e glicoproteína-P por extrapolação. Foi realizado um estudo clínico para avaliar o efeito de pitolisant na CYP3A4 e na CYP2B6 utilizando midazolam e bupropiona como substrato-modelo da CYP3A4 e CYP2B6, respetivamente. Pitolisant não afeta a farmacocinética da bupropiona e, consequentemente, não é um indutor da CYP2B6 ou da CYP1A2, devendo ser considerado um indutor limite/fraco em concentrações clinicamente relevantes.
Estudos *in vitro* indicam que o pitolisant não é um substrato nem um inibidor da glicoproteína-P humana e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). O pitolisant não é um substrato da OATP1B1 e OATP1B3. O pitolisant não é um inibidor significativo da OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ou MATE2K na concentração testada. O pitolisant apresenta uma inibição superior a 50% relativamente aos OCT1 (transportadores catiónicos orgânicos 1) a 1,33 µM, a CI_{50} extrapolada do pitolisant é 0,795 µM (ver secção 4.5).

Eliminação
O pitolisant tem uma semivida plasmática de 10-12 horas. A eliminação é efetuada principalmente através da urina (aproximadamente 90%), através de metabolitos-não conjugados farmacologicamente inativos e metabolitos glicínicos e glucuronídeos conjugados. Uma pequena fração (2,3%) foi recuperada nas fezes.

Linearidade/não linearidade
Uma avaliação por estudo cruzado de dados de dose única mostra que a exposição a pitolisant aumenta proporcionalmente com doses entre 18 e 216 mg de pitolisant, mas ligeiramente mais do que proporcionalmente à dose no intervalo posológico clínico entre 4,5 e 18 mg.

Populações especiais
É improvável que se verifiquem diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de pitolisant devido ao sexo.
Pitolisant não foi estudado na população obesa com IMC> 40 kg/m^2.

Idosos
Não há diferença na farmacocinética de pitolisant em voluntários saudáveis com idades compreendidas entre os 68 e 80, comparativamente com doentes mais jovens (idades compreendidas entre os 18 e 45 anos). Acima dos 80 anos, a farmacocinética apresenta uma ligeira variação, sem relevância clínica. Os dados disponíveis nos idosos são limitados. Por conseguinte, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o seu estado hepático (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso renal
Em doentes com compromisso renal (estádio 2 a 4, de acordo com a classificação internacional de doença renal crónica, ou seja, depuração da creatinina entre 15 e 89 ml/min), a C_{max} e a AUC tenderam a aumentar 2,5 vezes (ver secção 4.2). Desconhece-se o mecanismo subjacente.

Compromisso hepático
Em doentes com compromisso empático ligeiro (classe A de Child-Pugh), a AUC aumentou 1,4 vezes enquanto a C_{max} permaneceu inalterada, em comparação com voluntários saudáveis normais.
Em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh), a AUC aumentou 2,4 vezes, enquanto a C_{max} permaneceu inalterada (ver secção 4.2). A farmacocinética do pitolisant após administração repetida em doentes com compromisso hepático ainda não foi avaliada.

Raça
Todos os estudos foram realizados principalmente em caucasianos (caucasianos = 270; negros = 38; asiáticos = 20; outros = 3). Com base nos dados fornecidos pelo participante, a exposição parece ser semelhante entre as diferentes raças.

Fenótipos da CYP2D6 e polimorfismo da CYP3A
A exposição a pitolisant foi superior nos metabolizadores fracos da CYP2D6 após uma dose única e no estado estacionário; a C_{max} e a AUC $_{(0\text{-tau})}$ foram aproximadamente 2,7 vezes e 3,2 vezes superiores no Dia 1 e 2,1 vezes e 2,4 vezes no Dia 7. A semivida sérica de pitolisant foi superior nos metabolizadores fracos da CYP2D6, em comparação com os metabolizadores extensivos.

Em indivíduos que são metabolizadores intermédios, extensivos (normais) ou ultrarrápidos da CYP2D6, a CYP2D6 é a enzima principal envolvida na biotransformação de pitolisant, com um envolvimento em menor grau da CYP3A. É improvável que os polimorfismos genéticos na CYP3A4 e CYP3A5 tenham um efeito significativo na farmacocinética do pitolisant.
Nestes indivíduos, os inibidores da CYP2D6 irão afetar a farmacocinética de pitolisant, o que não se verifica com os inibidores da CYP3A. Em indivíduos que são metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6, os indutores da CYP3A podem conduzir a uma eliminação ainda mais rápida de pitolisant e a exposições inferiores, comparativamente com os outros subgrupos. Isto pode resultar em exposições abaixo das concentrações terapêuticas.

Em indivíduos que são metabolizadores fracos da CYP2D6 ou metabolizadores intermédios, extensivos ou ultrarrápidos da CYP2D6 tratados com indutores da CYP3A, há um envolvimento significativo da CYP3A na biotransformação de pitolisant, com um envolvimento em menor grau da CYP2D6. Apenas nestas condições é possível que os polimorfismos genéticos na CYP3A4 e 3A5 afetem significativamente a farmacocinética de pitolisant.
Em indivíduos que são metabolizadores fracos da CYP2D6, os inibidores e os indutores da CYP3A irão afetar a farmacocinética de pitolisant, com os inibidores da CYP2D6 a terem este efeito em muito menor grau. Em indivíduos que são metabolizadores intermédios, extensivos ou ultrarrápidos da CYP2D6 tratados com um indutor da CYP3A, um inibidor da CYP3A irá conduzir a uma diminuição do contributo da CYP3A para o metabolismo geral. Porém, a exposição é muito provavelmente semelhante à observada em indivíduos não tratados com um indutor da CYP3A. Assim, nesta subpopulação, é improvável que a inibição da CYP3A afete a farmacocinética de pitolisant.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ratos, ocorreram episódios convulsivos reversíveis transitórios na T_{max} que podem ser atribuíveis a um metabolito abundante nesta espécie, mas não nos seres humanos. Em macacos, com as doses mais elevadas, foram notificados sinais clínicos transitórios relacionados com o SNC, incluindo emese, tremores e convulsões. Com as doses mais elevadas, os ratos apresentaram algumas alterações histopatológicas limitadas em alguns órgãos (fígado, duodeno, timo, glândula suprarrenal e pulmão).

O pitolisant bloqueou o canal hERG com IC_{50} a exceder as concentrações terapêuticas, e induziu um prolongamento ligeiro do intervalo QT em cães.

Em estudos pré-clínicos, foram realizados estudos de dependência de fármacos e estudos sobre o risco de abuso de fármacos em ratinhos, ratos e macacos. No entanto, não foi possível obter qualquer conclusão definitiva nos estudos de tolerância, dependência e autoadministração.

O pitolisant não foi genotóxico nem carcinogénico.

Foi observado um efeito teratogénico do pitolisant em doses maternas tóxicas (margens de segurança de teratogenicidade 7,3 e 2,6 em ratos e em coelhos, respetivamente). Em doses elevadas, o pitolisant induziu anomalias morfológicas no esperma e diminuiu a motilidade, sem qualquer efeito significativo nos índices de fertilidade em ratos macho, tendo diminuído a percentagem de embriões vivos e

aumentado a perda pós-implantação em ratos fêmea (margem de segurança de 2,3). Provocou um atraso no desenvolvimento pós-natal (margem de segurança de 2,3).

O pitolisant/metabolitos demonstraram atravessar a barreira placentária e são excretados no leite materno em animais.

Estudos de toxicidade juvenil
Os estudos de toxicidade juvenil realizados em ratos revelaram que a administração de pitolisant em doses elevadas induziu mortalidade relacionada com a dose e episódios convulsivos que podem ser atribuíveis a um metabolito abundante no rato, mas não nos seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina (E 460)
Crospovidona tipo A (E 1202)
Talco (E 553b)
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra (E 551)

Revestimento

Álcool polivinílico (E1203)
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E 553b)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com tampa de rosca inviolável, com fecho de segurança para crianças, em polipropileno com dessecante (sílica gel).

Ozawade 4,5 mg
Disponível em embalagens contendo 1 frasco com 30 comprimidos ou 1 frasco com 90 comprimidos.

Ozawade 18 mg
Disponível em embalagens contendo 1 frasco com 30 comprimidos ou 1 frasco com 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22/07/2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ozawade 4,5 mg comprimidos revestidos por película
pitolisant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ozawade 4,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ozawade 4,5 mg comprimidos revestidos por película
pitolisant
via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

NL

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 comprimidos
90 comprimidos

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ozawade 18 mg comprimidos revestidos por película
pitolisant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ozawade 18 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ozawade 18 mg comprimidos revestidos por película
pitolisant
via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

NL

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

30 comprimidos
90 comprimidos

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ozawade 4,5 mg comprimidos revestidos por película
Ozawade 18 mg comprimidos revestidos por película
pitolisant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ozawade e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ozawade
3. Como tomar Ozawade
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ozawade
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ozawade e para que é utilizado

Ozawade contém a substância ativa pitolisant.

Ozawade é utilizado para tratar a sonolência diurna excessiva em adultos com apneia obstrutiva do sono. É utilizado quando ocorre sonolência apesar do tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) ou em doentes que são intolerantes à CPAP.

A apneia obstrutiva do sono é uma doença que provoca uma paragem respiratória durante pelo menos 10 segundos durante o sono. Tal pode provocar sonolência diurna excessiva e uma tendência para adormecer subitamente em situações inapropriadas (ataques de sono).

A substância ativa, o pitolisant, atua sobre os recetores (alvos) das células do cérebro que estão envolvidas na estimulação da vigilância. Isto ajuda a reduzir a sonolência diurna e o cansaço.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ozawade

Não tome Ozawade

- se tem alergia ao pitolisant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem problemas de fígado graves, uma vez que o pitolisant é normalmente decomposto no fígado, podendo acumular-se níveis elevados em doentes com uma função hepática (do fígado) gravemente comprometida.
- se estiver a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Ozawade se alguma das situações mencionadas abaixo se aplicar a si:
- Já teve ansiedade ou depressão com pensamentos suicidas.

- Tem problemas de fígado ou de rins, pelo que é possível que a sua dose tenha de ser ajustada.
- Tem uma úlcera gástrica ou toma medicamentos que podem irritar o estômago, como medicamentos para reduzir a inflamação, uma vez que podem ocorrer reações gástricas (do estômago) com Ozawade.
- Tem muito excesso de peso ou peso reduzido, uma vez que o seu peso pode aumentar ou diminuir enquanto estiver a tomar Ozawade.
- Tem problemas cardíacos. O seu médico terá de observar estes aspetos periodicamente enquanto estiver a tomar Ozawade.
- Tem epilepsia grave.

Se alguma das situações referidas se aplicar a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ozawade.

Ozawade não substitui seu tratamento primário para a AOS, como a CPAP. Deve continuar a utilizar este tipo de tratamento além de Ozawade.

Crianças e adolescentes

Ozawade não deve ser tomado por crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Ozawade

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Ozawade pode afetar o modo de ação de outros medicamentos, e outros medicamentos podem afetar o modo de ação de Ozawade. O seu médico poderá necessitar de ajustar as doses.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
- medicamentos antidepressivos, como clomipramina, duloxetina, fluoxetina, imipramina, mirtazapina, paroxetina e venlafaxina
- bupropiona, utilizada como antidepressivo ou como auxiliar para ajudar a deixar de fumar
- medicamentos para o tratamento de alergias, denominados anti-histamínicos, como maleato de feniramina, clorfeniramina, difenidramina, prometazina, mepiramina, doxilamina
- rifampicina, um antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose e de algumas outras infeções
- medicamentos para a epilepsia (para prevenir ataques), como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína
- medicamentos para o coração, como digoxina e quinidina
- Hipericão (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de ervas para a depressão
- cinacalcet, utilizado no tratamento de doenças da glândula paratiroide
- terbinafina, utilizada no tratamento de infeções por fungos
- medicamentos para a diabetes, como metformina e repaglinida
- medicamentos utilizados no tratamento do cancro, como docetaxel e irinotecano
- cisaprida, utilizada no tratamento do refluxo gástrico
- pimozida, utilizada no tratamento de alguns distúrbios mentais
- halofantrina, utilizada no tratamento da malária
- efavirenz, um medicamento antiviral para tratar a infeção por VIH
- morfina, utilizada no tratamento de dores fortes
- paracetamol, utilizado no tratamento da dor
- medicamentos anticoagulantes (medicamentos que impedem a formação de coágulos no sangue), como dabigatrana e varfarina
- probenecida, utilizada no tratamento da gota
- medicamentos para o tratamento da dor, inflamação e febre, como ácido acetilsalicílico (aspirina), diclofenac, ibuprofeno, meloxicam e naproxeno
- contracetivos hormonais (medicamentos anticoncecionais), ver também “Gravidez”, abaixo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não deve tomar Ozawade durante a gravidez, a menos que, em conjunto com o seu médico, decidam que é necessário tomá-lo. Não existe informação suficiente sobre o risco de tomar Ozawade durante a gravidez. Se for mulher, deve adotar medidas contracetivas eficazes durante o tratamento com Ozawade e durante pelo menos 21 dias após interromper o tratamento. Uma vez que o Ozawade pode reduzir a eficácia dos contracetivos hormonais (medicamentos anticoncecionais), tem de ser utilizado um método contracetivo alternativo eficaz.

Amamentação

Tem de interromper a amamentação quando começar a tomar Ozawade. Nos animais, Ozawade passa para o leite.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir sonolência ou uma redução na capacidade de concentração. Deverá ter cuidado com atividades que requerem atenção, como conduzir um carro e manusear máquinas. Fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se a sua doença afeta a sua capacidade de conduzir.

3. Como tomar Ozawade

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O tratamento é normalmente iniciado com uma dose de 4,5 mg uma vez por dia e aumentado gradualmente ao longo de três semanas para a dose mais adequada. Em qualquer momento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a dose, dependendo de como o medicamento atua e se tolera bem o medicamento. A dose diária máxima é de 36 mg.

Pode demorar alguns dias até sentir que o medicamento começa a fazer efeito, e o benefício máximo é sentido geralmente após algumas semanas.

Não altere a dose de Ozawade sem indicação do médico. Qualquer alteração na dosagem deve ser prescrita e monitorizada pelo seu médico.

Para uma dose de 4,5 mg, tome um comprimido de 4,5 mg.
Para uma dose de 9 mg, tome dois comprimidos de 4,5 mg.
Para uma dose de 18 mg, tome um comprimido de 18 mg.
Para uma dose de 36 mg, tome dois comprimidos de 18 mg.

Tome Ozawade uma vez por dia, por via oral, de manhã, com o pequeno-almoço.
Não tome uma dose de Ozawade durante a tarde, uma vez que pode ter dificuldades em dormir.

Se tomar mais Ozawade do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos de Ozawade, contacte o departamento de urgências do hospital mais próximo ou informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Poderá sentir dores de cabeça, dor de estômago ou sentir enjoos ou irritação. Também poderá ter dificuldade em dormir. Leve este folheto e quaisquer comprimidos restantes consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Ozawade

Caso se tenha esquecido de tomar o seu medicamento, tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Ozawade

Deve continuar a tomar Ozawade durante o período de tempo indicado pelo seu médico. Não pare de tomar Ozawade de repente, sem indicação do médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):
- Dores de cabeça
- Dificuldade em adormecer, problemas para dormir, sensação de ansiedade
- Sensação de "tonturas" (vertigens)
- Sensação de mal-estar, desconforto abdominal (barriga)

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):
- Infeção viral do trato respiratório superior (constipação comum), frieiras
- Alteração nas análises ao sangue, valores anormais no sangue relacionados com a função do fígado, aumento da tensão arterial, aumento dos níveis de colesterol no sangue
- Intolerância ao álcool, aumento do apetite, níveis baixos de açúcar no sangue, alteração do peso corporal
- Irritabilidade, estado de confusão, medo, reação de pânico, alteração ou aumento do desejo sexual, sensação de depressão, nervosismo
- Perda de equilíbrio, alterações no ritmo do sono, alterações no paladar, fases súbitas e imprevisíveis de mobilidade e imobilidade, enxaqueca, paralisia do sono, perda de capacidade para realizar atividades físicas
- Edema da pálpebra, olhos secos, presença de flashes de luz ou moscas volantes na visão
- Ouvir sons ou zumbidos nos ouvidos
- Ritmo irregular do coração, palpitações, frequência cardíaca acelerada, frequência cardíaca anormal
- Afrontamentos, tensão arterial elevada, aumento súbito da tensão arterial
- Bocejos, tosse, dificuldade em respirar à noite
- Diarreia, obstipação (prisão de ventre), boca seca, perturbações do trato digestivo, inflamação do trato digestivo, descoloração das fezes, mau hálito, flatulência, hemorragia do reto, secreção elevada de saliva
- Erupção cutânea (da pele), comichão na cara, vermelhidão da pele, suores frios, transpiração excessiva, suores noturnos, sensibilidade anormalmente elevada da pele à luz solar
- Desconforto nos braços e pernas, espasmos dos músculos, dores nos músculos, dores nas articulações, dores nos tendões
- Micção frequente
- Dor e desconforto, cansaço (fadiga), sensação de calor, sensação de sede, edema das pernas ou das mãos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar

efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ozawade

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ozawade

A substância ativa é pitolisant.

Ozawade 4,5 mg comprimido
Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

Ozawade 18 mg comprimido
Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol 3350.

Qual o aspeto de Ozawade e conteúdo da embalagem

Ozawade 4,5 mg está disponível como comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 3,7 mm e com «5» gravado num dos lados.
Ozawade 18 mg está disponível como comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 7,5 mm e com «20» gravado num dos lados.

Ozawade está disponível em frasco com 30 comprimidos ou com 90 comprimidos.
Ozawade 4,5 mg: Disponível em embalagens contendo 1 frasco com 30 comprimidos ou em embalagens contendo 1 frasco com 90 comprimidos.
Ozawade 18 mg: Disponível em embalagens contendo 1 frasco com 30 comprimidos ou em embalagens contendo 1 frasco com 90 comprimidos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
França

Fabricante

Ozawade 18 mg

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France
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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:
http://www.ema.europa.eu.
Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.