

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ozawade 4,5 mg filmdragerade tabletter

Ozawade 18 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ozawade 4,5 mg filmdragerad tablett

Varje tablett innehåller pitolisanthydroklorid, motsvarande 4,45 mg pitolisant.

Ozawade 18 mg filmdragerad tablett

Varje tablett innehåller pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ozawade 4,5 mg filmdragerad tablett

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, 3,7 mm i diameter, märkt med "5" på ena sidan.

Ozawade 18 mg filmdragerad tablett

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, 7,5 mm i diameter, märkt med "20" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ozawade är avsett att förbättra vakenhetsgraden och minska den uttalade dagsömnigheten hos vuxna patienter med obstruktiv sömnapné (OSA), vilka inte har uppnått tillfredsställande behandlingsresultat för sin uttalade dagsömnighet, eller som inte tolererat, förstalinjens behandling av obstruktiv sömnapné, t. ex. CPAP-behandling (kontinuerligt positivt luftvägstryck).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av OSA och kännedom om kardiovaskulära risker. Sjukdomen OSA ska utvärderas årligen.

Ozawade ska inte användas för behandling av underliggande luftvägsobstruktion hos patienter med OSA. Den primära behandlingen av OSA ska upprätthållas eller regelbundet återinsättas för patienter som inte tolererar den primära behandlingen av OSA.

Dosering

Pitolisant ska användas med lägsta effektiva dos i enlighet med den enskilde patientens behandlingssvar och toleransnivå och enligt ett upptitreringsschema, utan att överskrida dosen 18 mg/dag:

- Vecka 1: initial dos på 4,5 mg per dag (en tablett på 4,5 mg).
- Vecka 2: dosen kan höjas till 9 mg per dag (två tabletter på 4,5 mg)

- Vecka 3: dosen kan höjas till 18 mg per dag (en tablett på 18 mg) eller sänkas till 4,5 mg per dag (en tablett på 4,5 mg)

Dosen kan när som helst sänkas (ned till 4,5 mg per dag) eller höjas (upp till 18 eller 36 mg per dag) enligt läkarens bedömning och patientens behandlingssvar.

Den totala dagsdosen ska administreras som en enda dos på morgonen i samband med frukost.

Bibehållen effekt

Då det finns begränsat med långtidsdata gällande effekten (se avsnitt 5.1) bör den fortsatta behandlingseffekten utvärderas regelbundet av läkaren.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns begränsat med data om äldre att tillgå. Därför ska doseringen justeras utifrån den enskilde patientens behandlingssvar och toleransnivå.

Sömnlöshet hos äldre har rapporterats i högre grad och doseringen bör justeras därefter (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska den maximala dagliga dosen vara 18 mg.

Nedsatt leverfunktion

Ingen doseringsjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) kan den dagliga dosen ökas två veckor efter insatt behandling utan att överstiga en maximal dos på 18 mg (se avsnitt 5.2).

Pitolisant är kontraindicerat för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Det är inte relevant att använda Ozawade vid obstruktiv sömnapné (OSA) i den pediatrika populationen.

Fenotyp med CYP2D6-metaboliserare (om sådan är känd)

Jämfört med snabba CYP2D6-metaboliserare har högre systemisk exponering (upp till 3-faldig) observerats hos långsamma CYP2D6-metaboliserare och lägre exponering (0,8-faldig) har observerats hos ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare. Inga skillnader i systemisk exponering har observerats mellan snabba och medelsnabba CYP2D6-metaboliserare.

I upptitreringsschemat bör dosökningen ta hänsyn till den högre exponeringen hos långsamma CYP2D6-metaboliserare, och en dosjustering hos patienter med känd genotyp för långsam metabolism av CYP2D6 kan övervägas beroende på individuell respons och tolerans (se avsnitt 5.2). Däremot kan ingen dosrekommendation för närvarande ges för ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare som tar en CYP3A-inducerare, eftersom PK för närvarande är okänt i den här populationen.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C)

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Psyksiska störningar

Pitolisant ska administreras med försiktighet till patienter med psykiska sjukdomar i anamnesen, t. ex. svår ångest eller allvarlig depression med självmordstankar. Självmordstankar har rapporterats hos patienter med psykisk sjukdom i anamnesen som fått behandling med pitolisant.

Nedsatt leverfunktion

Pitolisant ska administreras med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B), och doseringsregimen ska anpassas enligt avsnitt 4.2.

Mag- och tarmkanalen

Gastrointestinala reaktioner har rapporterats med pitolisant. Därför ska läkemedlet administreras med försiktighet till patienter med syrelaterade sjukdomar i mag- och tarmkanalen (se avsnitt 4.8) liksom när det administreras samtidigt med läkemedel som är irriterande för mag- och tarmkanalen, t. ex. kortikosteroider och NSAID-preparat (se avsnitt 4.5).

Nutrition

Pitolisant ska administreras med försiktighet till patienter med svår fetma eller svår anorexi (se avsnitt 4.8). Vid betydande viktförändringar ska behandlingen utvärderas på nytt av läkaren.

Hjärtat

I två dedikerade QT-studier gav supratherapeutiska doser av pitolisant (6–12 gånger så höga som den terapeutiska dosen, dvs. 108–216 mg) endast upphov till lätt till måttlig förlängning av QTc-intervallet (10–13 ms). Patienter med hjärtsjukdom, hypertoni, med risk för allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE), som samtidigt medicineras med andra QT-förlängande läkemedel eller som man vet löper risk för störningar i repolarisering, eller som samtidigt medicineras med läkemedel som signifikant ökar pitolisants C_{max} och AUC-kvot (se avsnitt 4.5), eller patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4) övervakas nog (se avsnitt 4.5).

Epilepsi

Krampanfall har rapporterats vid höga doser i djurmodeller (se avsnitt 5.3). I kliniska prövningar har ett fall av förvärrad epilepsi rapporterats hos en patient med epilepsi. Försiktighet ska iaktas för patienter med svår epilepsi.

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i upp till minst 21 dagar efter avslutad behandling (baserat på halveringstiden för pitolisant/metaboliterna). Pitolisant kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska därför använda ett alternativt effektivt preventivmedel (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Läkemedelsinteraktioner

Kombinationer av pitolisant och substrat av CYP3A4 som har snäv terapeutisk marginal ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Olämplig läkemedelsanvändning, rebound-effekt

I en specifik studie uppvisade pitolisant inga eller mycket små tecken på att den aktuella terapeutiska dosen på 36 mg och doser upp till 216 mg skulle vara olämpliga att använda. Följaktligen är risken för missbruk eller rekreativ användning av pitolisant mycket låg.

Ingen rebound-effekt har rapporterats under kliniska prövningar. Dock bör utsättandet av behandlingen övervakas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Antidepressiva läkemedel

Tri- och tetracykliska antidepressiva läkemedel med H1-receptorblockerande egenskaper (t.ex. imipramin, klomipramin, mirtazapin) kan försämra effekten av pitolisant, eftersom de kan minska effekten av det endogena histamin som frisätts i hjärnan av läkemedlet. Andra alternativ bör därför användas.

Antihistaminer

Antihistaminer (H1-receptorantagonister) som passerar den hematoencefaliska barriären (t.ex. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenydramin, prometazin, mepyramin, doxylamin) kan försämra effekten av pitolisant och alternativ bör användas.

Substanser som orsakar QT-förlängning eller som man vet ökar risken för störningar i repolarisering (t.ex. haloperidol, risperidon, erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, loratadin och sildenafil).

Kombinationer med pitolisant ska göras under noggrann övervakning (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Hos patienter som är medelsnabba, snabba eller ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare, är CYP2D6 huvudenzymet som är involverat i metaboliseringen av pitolisant, och CYP3A är involverat i mindre utsträckning. Hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare eller är medelsnabba, snabba eller ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare som tar CYP3A-inducerare, är CYP3A signifikant involverat i metaboliseringen av pitolisant medan CYP2D6 är involverat i mindre utsträckning.

Läkemedelsprodukter som påverkar nedbrytningen av pitolisant

- CYP2D6-hämmare

CYP2D6-hämmare kommer med stor sannolikhet ha inverkan på farmakokinetiken för pitolisant hos patienter som är medelsnabba, snabba eller ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare och som inte tar CYP3A-inducerare, men inte hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare eller medelsnabba, snabba eller ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare och som tar CYP3A-inducerare. Beroende på den enskilda patientens behandlingssvar och tolerans kan eventuellt en dosjustering övervägas under kombinationsbehandlingen.

Samtidig administrering av pitolisant och paroxetin enbart eller i kombination med CYP3A4-hämmare ökar i samma utsträckning signifikant pitolisants genomsnittliga C_{max} och AUC_{0-72h} -kvot, cirka 1,5-faldigt respektive 2-faldigt. Med tanke på den 2-faldiga exponeringen för pitolisant bör samtidig administrering med CYP2D6-hämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin, bupropion, kinidin, terbinafin, cinacalcet), enbart eller i kombination med en CYP3A4-hämmare (itakonazol, ketokonazol), ske med försiktighet.

- Enzyminducerare

CYP3A-inducerare kommer med stor sannolikhet ha inverkan på farmakokinetiken för pitolisant hos långsamma CYP2D6-metaboliserare och ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare, och deras effekt hos dessa populationer är för närvarande okänd. När de båda aktiva substanserna kombineras måste

patienten övervakas kliniskt. Eventuellt behöver dosen justeras under kombinationsbehandlingen samt en vecka efter behandlingen med inducerare.

Samtidig administrering av pitolisant och rifampicin i multipla doser minskar signifikant pitolisants genomsnittliga C_{max} och AUC-kvot, 0,6-faldigt respektive 0,5-faldigt. Därför ska samtidig administrering av pitolisant och kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) ske med försiktighet. Gällande Johannesört (*Hypericum Perforatum*) ska försiktighet iakttas när medlet tas samtidigt med pitolisant, på grund av dess starka CYP3A4-inducerande effekt.

- CYP3A4-hämmare

Baserat på biotransformationsvägen in vitro kan CYP3A4-hämmare ha en inverkan på farmakokinetiken för pitolisant och särskilt hos personer som är långsamma CYP2D6-metaboliserare. Kombinationen av pitolisant med grapefruktjuice och itraconazol har utvärderats hos friska frivilliga försökspersoner. Inga kliniskt relevanta, farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner kunde påvisas med någon av dessa kombinationer. Hos personer som metaboliserar CYP2D6 långsamt kan samtidig administrering av pitolisant med paroxetin (en stark CYP2D6-hämmare) i kombination med en CYP3A4-hämmare öka exponeringen måttligt jämfört med administrering med enbart paroxetin, vilket bekräftar den mindre kliniska effekten av CYP3A4-hämning.

Baserat på biotransformationsvägen bör dock försiktighet iakttas, när pitolisant administreras samtidigt med både CYP2D6- och CYP3A4-hämmare, oavsett patientens CYP2D6-fenotyp, på grund av en betydlig minskning av clearance och en ökning av exponeringen.

- Övrigt

I en klinisk flerdos-studie ledde kombinationen av pitolisant och probenecid till en minskning av AUC för pitolisant cirka 0,7-faldigt. Den underliggande mekanismen är okänd. Beroende på den enskilda patientens behandlingssvar och tolerans kan eventuellt en dosjustering övervägas under kombinationsbehandlingen.

Läkemedel som pitolisant kan påverka nedbrytningen av

- CYP3A4- och CYP2B6-substrat

En klinisk induktionsstudie visade att pitolisant är en svag inducerare av CYP3A (0,2-faldig minskning i midazolam-exponering). Därför bör kombinationer av pitolisant och CYP3A4-substrat med snäv terapeutisk marginal, såsom immunosupprimerande läkemedel, docetaxel, kinashämmare, cisaprid, pimoizid, halofantrin, undvikas (se avsnitt 4.4). Med andra CYP3A4- och CYP2C-substrat (t.ex. repaglinid, fenytoin, warfarin), P-gp-substrat (t.ex. dabigatran, digoxin) och UGT-substrat (t.ex. morfin, paracetamol, irinotecan) bör försiktighet iakttas och deras effekt övervakas kliniskt. Pitolisant kan minska exponeringen för preventivmedel för peroralt bruk och ytterligare en tillförlitlig preventivmedelsmetod bör användas (se avsnitt 4.6).

- OKT1-substrat

Pitolisant kan vara en kliniskt relevant hämmare av OKT1, baserat på in vitro-data, och kliniskt relevanta interaktioner med OKT1-substrat (t.ex. metformin) kan förekomma.

Även om den kliniska relevansen av denna effekt inte har fastställts rekommenderas försiktighet när pitolisant administreras tillsammans med OKT1-substrat, t.ex. metformin (biguanider) (se avsnitt 5.2).

- Övrigt

Kombinationen av pitolisant och modafinil eller natriumoxybat har utvärderats hos friska frivilliga försökspersoner vid terapeutiska doser. Varken med modafinil eller natriumoxybat påvisades någon kliniskt relevant farmakokinetisk läkemedelsinteraktion och ingen dosjustering är nödvändig när pitolisant administreras samtidigt som dessa aktuella läkemedel mot OSA-symptom.

Pitolisant minskar exponeringen för olanzapin 0,3-faldigt.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i upp till minst 21 dagar efter avslutad behandling (baserat på halveringstiden för pitolisant/metaboliterna). Pitolisant/metaboliter kan minska effektiviteten hos hormonella preventivmedel. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska därför använda ett alternativt effektivt preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data om användning av pitolisant hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet, inklusive teratogenicitet. Hos råttor visade sig pitolisant/metaboliter passera genom placentan (se avsnitt 5.3).

Pitolisant ska inte användas under graviditet, såvida inte den potentiella nyttan överstiger den potentiella risken för fostret.

Amning

Djurstudier har visat på utsöndring av pitolisant/metaboliter i mjölk. Därför är amning kontraindicerat under behandling med pitolisant (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på parametrarna för sädesvätska, utan signifikant påverkan på hanarnas reproduktionsförmåga, samt en minskning av andelen levande foster hos behandlade honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pitolisant har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter med onormal sömnhetsgrad som tar pitolisant bör informeras om att deras normala vakenhetsrad kanske inte återkommer. Patienter med kraftig sömnhetsgrad dagtid, inklusive de som tar pitolisant, ska ofta utvärderas på nytt för deras sömnhetsgrad och, om så är lämpligt, rekommenderas att undvika att framföra fordon och ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är huvudvärk 9,5 %, sömnlöshet (alla typer) 8,0 %, ångest 2,7 %, illamående 2,3 %, buksmärta 1,9 % och yrsel 1,7 %.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar av pitolisant har rapporterats under kliniska studier och anges nedan enligt MedDRAs rekommenderade termer efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad:

	Vanliga	Mindre vanliga
--	---------	----------------

Infektioner och infestationer		Bältros Virusinfektion i övre luftvägarna
Blodet och lymfsystemet		Ökad alaninaminotransferas Ökad kolesterolhalt i blodet Förhöjt blodtryck Ökad triglyceridhalt i blodet Förhöjda leverenzymvärden Förhöjda transaminasvärden
Metabolism och nutrition		Alkoholintolerans Ökad aptit Hypoglykemi Viktminskning Viktökning
Psykiska störningar	Sömlöshet (alla typer) Ångest Sömnstörningar	Förvirrat uppvaknande Nedstämdhet Rädsla Irritabilitet Nervositet Libidostörning Panikreaktioner Utsättningssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Dygnsrhythmistörningar Yrsel Dysgeusi Psykomotorisk hyperaktivitet Migrän Sömnparalys Hypotoni
Ögon		Svullnad av ögonlock Ögontorrhet Visuella störningar
Öron och balansorgan	Yrsel	Tinnitus
Hjärtat		Atrioventrikulärt block, grad I Palpitationer Takykardi Ventrikulära extrasystoli QT-förlängning på EKG Ökad hjärtfrekvens
Blodkärl		Värmevallningar Hypertension Hypertensiv kris
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Gäspningar Hosta Nattlig dyspné
Mag- och tarmkanalen	Illamående/kräkningar Smärta eller obehagskänsla i buken	Diarré Förstoppning Muntorrhet Enterokolit Blek avföring Gastrointestinala störningar Dålig andedräkt Väderspänningar Blödning från rektum Ökad salivutsöndring

Hud och subkutan vävnad		Utslag Hyperhidros Klåda Erytem Kallsvettningar Nattliga svettningar Soleksem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Obehagskänsla i armar och ben Muskelryckningar Myalgi Artralgi Tendinit
Njurar och urinvägar		Täta trängningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta och obehag Asteni Feber Törst Perifert ödem

Beskrivning av utvalda biverkningar

Huvudvärk och sömnlöshet

Under kliniska studier av indikationen OSA har episoder med huvudvärk och sömnlöshet (9,5 % resp. 8,0 %) oftare rapporterats hos kvinnor (huvudvärk och sömnlöshet) och hos äldre (sömnlöshet). De flesta av dessa biverkningar har varit lindriga till måttliga (se avsnitt 4.2). Doseringen bör justeras i enlighet med detta.

Gastrointestinala störningar

Gastrointestinala störningar som förmodligen orsakats av en ökad surhetsgrad i magsäcken, har under kliniska studier rapporterats hos 3,5 % av patienterna som fått pitolisant. Illamående rapporterades i högre grad hos kvinnor. Dessa biverkningar var oftast lindriga till måttliga. Om biverkningarna kvarstår kan korrektionsbehandling med protonpumpshämmare sättas in.

Patienter med lågt/normalt BMI (< 25)

Huvudvärk, sömnlöshet, illamående och ångest har rapporterats i högre grad hos patienter med lågt/normalt BMI. Doseringen bör justeras i enlighet med detta.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symptom

Symptomen på överdosering med pitolisant kan innefatta huvudvärk, sömnlöshet, irritabilitet, illamående och buksmärta.

Hantering

Vid överdosering rekommenderas sjukhusinläggning och övervakning av vitala funktioner. Det finns inget tydligt identifierat motgift.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX11.

Verkningsmekanism

Pitolisant är en peroralt verksamt histamin H₃-receptorantagonist/inverterad agonist som genom att blockera histaminautoreceptorer förbättrar aktiviteten i histaminerga neuron i hjärnan, ett större uppvakningssystem med bred projektion till hela hjärnan. Pitolisant modererar också diverse neurotransmittersystem och ökar acetylcholin-, noradrenalin- och dopaminfrisättningen i hjärnan.

Klinisk effekt

Effekten av pitolisant vid behandling mot uttalad sömnhighet dagtid hos patienter med obstruktiv sömnapné har studerats i två viktiga kliniska prövningar: HAROSA I och HAROSA II.

I HAROSA I studerades effekten och säkerheten för pitolisant vid behandling mot uttalad sömnhighet dagtid, hos patienter med obstruktiv sömnapné som stod på behandling med CPAP (kontinuerligt positivt luftvägstryck) men fortfarande klagade över uttalad sömnhighet dagtid. Detta var en prospektiv, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie av pitolisant jämfört med placebo, en 12 veckors dubbelblind fas. Totalt analyserades 244 patienter (183 pitolisant, 61 placebo), 83 % var män, genomsnittsåldern var 53 år och 12 % var över 65 år. Patienterna hade uttalad sömnhighet dagtid (ESS-poäng ≥ 12 [Epworth Sleepiness Scale]) och hade fått nCPAP-behandling under minst 3 månader men klagade ändå över uttalad sömnhighet dagtid, trots de ansträngningar som i förväg gjorts för att uppnå en effektiv nCPAP.

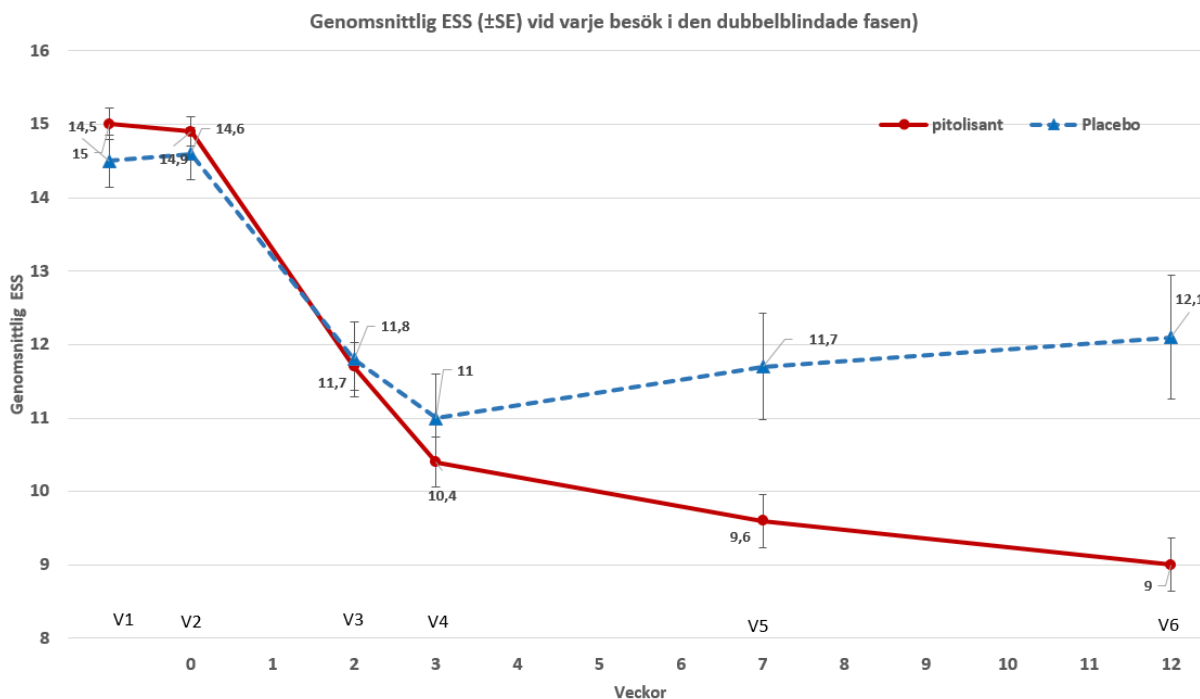
Den primära effektvariabeln var förändring i ESS-poäng i mellan baslinjen och slutet av behandlingen. Under den dubbelblinda fasen var maximalt förskrivna dos 18 mg för 79,8 % av patienterna i den verksamma behandlingsgruppen och 88,5 % av patienterna i placebogruppen. Den maximala dosen uppnåddes efter tre veckors titrering, inlett med 4,5 mg.

Efter 12 veckors DB-behandling rapporterades en signifikant förbättrad ESS-poäng med pitolisant jämfört med placebo (tabell 1).

Tabell 1: översikt av effektresultat efter 12 veckor i HAROSA I

Parametrar	Behandlingsgrupp (antal)	Baslinjepoäng (V 2)	Slutpoäng (V 6)	Ändring	Skillnad jmf. m. placebo 95 % KI	P-värde
ESS (SD)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	-2,6 [- 3,9; - 1,4]	P < 0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	- 5,52		

**Figur 1 Förändringar i ESS-poäng (Epworth Sleepiness Scale i P09-08-studien
Dubbelblind fas, ITT-population (N = 244)**



I HAROSA II studerades effekten och säkerheten för pitolisant vid behandling mot uttalad sömnhet dagtid hos patienter med obstruktiv sömnapné (OSA) som avstod från behandling med CPAP (kontinuerligt positivt luftvägstryck). Detta var en prospektiv, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie av pitolisant jämfört med placebo, en 12-veckors dubbelblind fas, följt av en 40-veckors öppen förlängningsfas. 268 patienter analyserades (201 pitolisant, 67 placebo), 75 % var män, genomsnittsåldern var 52 år och 12 % var över 65 år. Patienterna hade en ESS-poäng ≥ 12 (Epworth Sleepiness Scale), avstod från behandling med nCPAP och klagade fortfarande över uttalad sömnhet dagtid.

Den primära effektvariabeln var förändring i ESS-poäng i mellan baslinjen och slutet av behandlingen. Under den dubbelblinda fasen var den maximalt förskrivna dosen 18 mg för 82,5 % av patienterna i den verksamma behandlingsgruppen och 86,6 % av patienterna i placebogruppen.

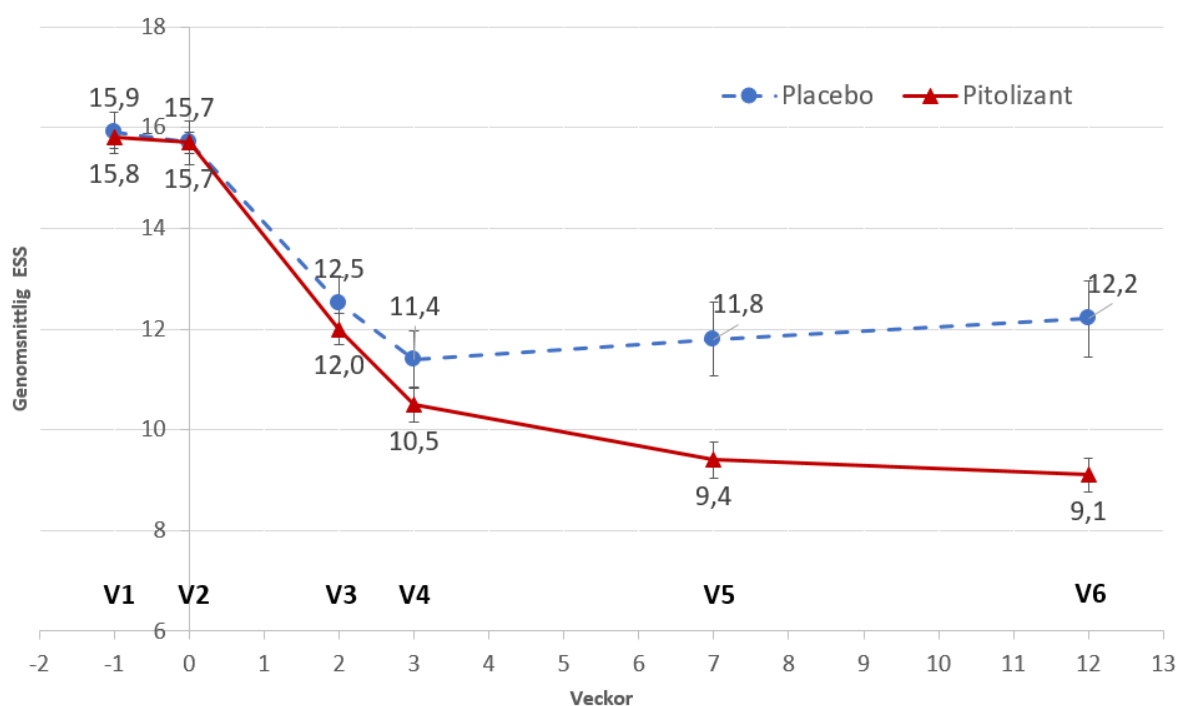
Efter 12 veckors DB-behandling rapporterades en omfattande förbättring av ESS med pitolisant i jämförelse med placebo (ANCOVA-modell med justering för ESS och BMI vid V2 och studiecenter som slumpmässig effekt) (tabell 2).

Tabell 2: översikt av effektresultat efter 12 veckor i HAROSA II

Parametrar	Behandlingsgrupp (antal)	Baslinjepoäng (V 2)	Slutpoäng (V 6)	Ändring	Skillnad jmf. m. placebo 95 % KI	P-värde
ESS (SD)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	- 3,6	-2,8[- 4,0; - 1,5]	P < 0,001
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	- 6,3		

Figur 2 Förändringar i ESS-poäng (Epworth Sleepiness Scale) i P09-09-studien, Dubbelblind fas, ITT-population (N = 268)

Genomsnittlig ESS (\pm SE) vid varje besök i den dubbelblindade fasen



I en utökad analys jämfördes och kombinerades de två HAROSA-studierna, vilket visade på signifikanta förbättringar av pitolisant jämfört med placebo på huvudparametrarna (ESS, OSleR-testet, Pichot Fatigue Scale och CGI).

Tabell 3: Huvudsakliga effekter i en poolad analys av HAROSA I – HAROSA II

	Genomsnitt	95 % KI	p
OSleR-test ⁽¹⁾	1,18	1,02, 1,35	P < 0,022
Pichot fatigue scale ⁽²⁾	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI ⁽³⁾	- 0,63	- 0,84, - 0,47	P < 0,001

- 1) genomsnittligt förhållande pitolisant/placebo
- 2) behandlingseffekt
- 3) skillnad pitolisant-placebo

Oblindade data

Patienterna som deltog i den dubbelblinda 12-veckorsperioden av HAROSA I- och HAROSA II-studierna, kunde delta i den 40 veckor långa öppna fasen. Det primära målet med den öppna fasen var långsiktig säkerhet och effekten av pitolisant i upp till 18 mg/dag. Upprätthållandet av effekten av pitolisant vid uttalad sömnhighet dagtid hos patienter med obstruktiv sömnapné har inte fastställts i några blinda, placebokontrollerade studier. I HAROSA I avbröt totalt 1,5 % av patienterna sitt deltagande i studien under den öppna fasen på grund av bristande effekt och 4,0 % på grund av biverkningar. I HAROSA II avbröt totalt 1,3 % av patienterna sitt deltagande i studien under den öppna fasen på grund av bristande effekt och 2,5 % på grund av biverkningar.

HAROSA III var en prospektiv, randomiserad, dubbelblind (12 veckor), placebokontrollerad studie hos 361 patienter med syndromet (OSA). Försökspersonerna klagade på EDS trots att de fick nCPAP-behandling, eller fick EDS och vägrade nCPAP-behandling. Försökspersonerna randomiserades till pitolisant (n = 242) eller placebo (n = 119). Pitolisant upptitrerades från 9 till 18 mg och, beroende på patientens reaktion, förblev därefter stabilt eller upptitrerades ytterligare till 36 mg eller nedtitrerades till 9 mg. Försökspersonerna låg på en stabil doseringsfas i 9 veckor. Den primära effektivitetsslutpunkten var ändringen från utgångsvärdet på Epworths sömnhighetsskala (ESS) vid behandlingens slut. Med pitolisant (36 mg OD) förbättrades ESS-värdet från 14,5 poäng till 9,3 poäng

på ESS-skalan, medan det var från 14,0 till 11,8 poäng med placebo. Skillnaden var 2,6 poäng ($p < 0,001$). Förbättring av EDS bedömd med ESS-värde är av samma magnitud som de som observeras i de andra prövningarna utförda på OSA-patienterna. Det fanns ingen skillnad i reaktion mellan försökspersonerna med nCPAP och de försökspersoner som vägrade nCPAP.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ozawade för alla grupper av den pediatrika populationen för obstruktiv sömnapné (OSA) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Exponeringen för pitolisant hos friska frivilliga försökspersoner har utvärderats i studier som omfattade över 200 försökspersoner som fick doser av pitolisant som engångsadministrering av upp till 216 mg under en tidsperiod på upp till 28 dagar.

Absorption

Pitolisant absorberas väl och snabbt. Högsta plasmakoncentration nås cirka 3 timmar efter administreringen. Steady-state (geometriskt medelvärde, CV %) C_{max} och AUC av behandlingsdosen (18 mg) är 35,5 ng/ml (59,2 %) respektive 378 ng x h/mL (86,3 %).

Vid upprepade administrering uppnås steady state efter 5–6 dagars administrering och leder till en cirka 2-faldigt förhöjd serumhalt. Variabiliteten mellan individer är ganska hög (geom-CV % på 59,2 och 86,3 för C_{max} respektive AUC_{0-24h}), vissa frivilliga visade hög avvikande profil (utan toleransproblem).

Farmakokinetiken för pitolisant påverkas inte av samtidigt intag av föda.

Distribution

Pitolisant uppvisar hög serumproteinbindning (> 91,4–95,2 %) och ungefär lika stor fördelning mellan röda blodkroppar och plasma.

Pitolisant distribueras i stor utsträckning, med en skenbar distributionsvolym på 5–10 l/kg.

Metabolism

Metaboliseringen av pitolisant hos människor är väl karaktäriserad och representerar den huvudsakliga elimineringsvägen. De främsta icke-konjugerade metaboliterna är kluvna former av pitolisant som leder till en inaktiv, större karboxylsyremetabolit, varav tre är betydande och, i mindre utsträckning, fem hydroxylerade/N-oxiderivat i flera positioner som förekommer i urin och serum. Genom att kombinera bidraget med enzym som fastställts *in vitro* med exponering av huvudmetaboliter som identifierats i massbalansstudien blir det uppskattade övergripande bidraget av CYP-enzym i pitolisant-metabolism 60 % för CYP2D6 och ~ 30 % för CYP3A4/3A5 när CYP2D6-fenotypen är en snabb metaboliserare. Flera konjugerade metaboliter har identifierats. De främsta (inaktiva) är två glycinokjugat av karboxylsyrametaboliter av pitolisant samt en glukuronid av en ketonmetabolit av monohydroxidesaturerat pitolisant.

Hämning/induktion

På levermikrosomer hämmar pitolisant och dess främsta metaboliter inte signifikant aktiviteten hos cytokromerna CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 och CYP3A4 och inte heller hos uridindifosfatglukuronosyltransferasiformerna UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7 upp till koncentrationen 13,3 μ M, en nivå som är avsevärt högre än de nivåer som nås med den terapeutiska dosen. Pitolisant hämmar CYP2D6 med måttlig kraft ($IC_{50} = 2,6 \mu$ M).

Baserat på *in vitro*-data kan pitolisant och dess huvudsakliga metaboliter inducera CYP3A4 och CYP2B6 vid terapeutiska koncentrationer samt, genom extrapolering, CYP2C, UGT:er och P-gp. En klinisk studie har genomförts för att utvärdera effekten av pitolisant på CYP3A4 och CYP2B6 med användning av midazolam och bupropion som CYP3A4- respektive CYP2B6-substrat. Pitolisant påverkar inte farmakokinetiken för bupropion och är följaktligen inte en CYP2B6- eller CYP1A2-inducerare och bör anses vara en gränfalls-/svag inducerare vid kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro-studier tyder på att pitolisant varken är ett substrat eller en hämmare av humant P-glykoprotein och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Pitolisant är inte ett substrat av OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant är inte en signifikant hämmare av OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MATE2K vid den testade koncentrationen. Pitolisant uppvisar en hämmande effekt på OKT1 (organisk katjontransportör 1) på mer än 50 % vid 1,33 µM. Extrapolerad IC₅₀ av pitolisant är 0,795 µM (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Pitolisant har en halveringstid i plasma på 10–12 timmar. Elimineringen sker i huvudsak via urinen (cirka 90 %) via en farmakologiskt inaktiv-icke-konjugerad metabolit och glycin- och glukuronidkonjugerade metaboliter. En liten del (2,3 %) återfanns i avföringen.

Linjäritet/icke-linjäritet

En tvärstudiebedömning av enkeldosdata visar att exponeringen av pitolisant ökar proportionellt med doser på 18–216 mg pitolisant, men något mer än dosproportionellt över det kliniska dosintervallet 4,5–18 mg.

Särskilda patientgrupper

Det är osannolikt att det finns några kliniskt relevanta skillnader i PK för pitolisant på grund av kön. Pitolisant har inte studerats hos fetmapopulationer med BMI på >40 kg/m².

Äldre

Hos friska frivilliga försökspersoner i åldrarna 68–80 år är farmakokinetiken för pitolisant inte annorlunda än hos yngre patienter (18–45 år). Över 80 års ålder uppvisar kinetiken en viss variation utan klinisk signifikans. Det finns begränsat med data om äldre att tillgå. Därför ska dosen justeras utifrån deras leverstatus (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (stadier 2 till 4 enligt internationell klassificering av kronisk njursjukdom, dvs. kreatinin-clearance mellan 15 och 89 ml/min) tenderade C_{max} och AUC att öka med en faktor på 2,5 (se avsnitt 4.2). Den underliggande mekanismen är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med låg grad av nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) ökade AUC med en faktor på 1,4 medan C_{max} förblev oförändrat, i jämförelse med normala friska frivilliga.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) ökades AUC med en faktor på 2,4 medan C_{max} förblev oförändrat (se avsnitt 4.2). Farmakokinetiken för pitolisant efter upprepad administrering till patienter med nedsatt leverfunktion har ännu inte utvärderats.

Rastillhörighet

Alla studier har främst utförts hos en vit population (vita = 270, svarta = 38, asiatisk = 20, övriga = 3). Baserat på de data som den ansökande angett verkar exponeringen vara liknande mellan olika etniciteter.

CYP2D6-fenotyper och CYP3A-polymorfism

Exponeringen för pitolisant var högre bland långsamma CYP2D6-metaboliserare efter en dos vid steady state; C_{max} och AUC_(0-tau) var cirka 2,7 och 3,2 gånger större på dag 1 samt 2,1 och 2,4 gånger större på dag 7. Halveringstiden för serumpitolisant var längre hos långsamma CYP2D6-metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare.

Hos patienter som har medelsnabba, snabba eller ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare, är CYP2D6 huvudenzymet som är involverat i metaboliseringen av pitolisant, och CYP3A är involverat i mindre utsträckning. Genetiska CYP3A4- och CYP3A5-polymorfismer har osannolikt omfattande effekt på farmakokinetiken för pitolisant.

Hos dessa patienter kommer CYP2D6-hämmare att påverka farmakokinetiken för pitolisant, inte CYP3A-hämmare. Hos patienter som är ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare kan CYP3A-inducerare

leda till en ännu snabbare eliminering av pitolisant och lägre exponering, jämfört med andra grupper. Detta kan resultera i exponering under de terapeutiska koncentrationerna.

Hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare eller är medelsnabba, snabba eller ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare som tar CYP3A-inducerare, är CYP3A signifikant involverat i metaboliseringen av pitolisant medan CYP2D6 är involverat i mindre utsträckning. Endast under dessa förhållanden kan genetisk polymorfism i CYP3A4 och 3A5 ha signifikant effekt på farmakokinetiken för pitolisant.

Hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare kommer CYP3A-hämmare och -inducerare att ha effekt på farmakokinetiken för pitolisant medan CYP2D6-hämmare kommer att ha det i mycket mindre utsträckning. Hos patienter som är medelsnabba, snabba eller ultrasnabba CYP2D6-metaboliserare och tar en CYP3A-inducerare kommer en CYP3A-hämmare att leda till ett minskat CYP3A-bidrag i den övergripande metaboliseringen. Exponeringen liknar dock troligen den hos patienter som inte tar CYP3A-inducerare. Därmed är det osannolikt att CYP3A-hämning påverkar farmakokinetiken för pitolisant i denna population.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos råttor uppkom det övergående reversibla krampanfallsepisoder vid T_{max} som skulle kunna hänföras till en metabolit som är vanligt förekommande hos denna art, men inte hos människa. Hos apor rapporterades övergående CNS-relaterade kliniska tecken, inklusive uppkastningar, skakningar och konvulsioner vid de högsta doserna. Vid de högsta doserna uppvisade råttor vissa begränsade histopatologiska förändringar i vissa organ (lever, tolvfingertarm, thymus, binjure och lunga).

Pitolisant blockerade hERG-kanalen vid terapeutiska koncentrationer som översteg IC_{50} och inducerade en lätt QTc-förlängning hos hundar.

I prekliniska studier har sannolikhetsstudier för läkemedelsberoende och läkemedelsmissbruk genomförts på möss, råttor och apor. Ingen definitiv slutsats kunde emellertid dras av tolerans-, beroende- och egenadministreringsstudier.

Pitolisant var varken gentoxiskt eller karcinogent.

Teratogen effekt av pitolisant observerades vid maternellt toxiska doser (säkerhetsmarginaler för teratogenicitet < 7,3 hos råttor och 2,6 hos kaniner). Vid höga doser inducerade pitolisant morfologiska avvikelser i sperma och minskad motilitet, utan någon signifikant effekt på fertilitetsindex för hanråttor, och minskade andelen levande embryon samt ökade förlusten efter implantation hos honråttor (säkerhetsmarginal 2,3). Det orsakade en fördröjd postnatal utveckling (säkerhetsmarginal 2,3).

Hos djur har pitolisant/metaboliter visat sig passera genom placentan och utsöndras i bröstmjölk.

Juvenila toxicitetsstudier

Juvenila toxicitetsstudier på råttor visade att administrering av pitolisant i höga doser inducerade en dosrelaterad mortalitet och episoder med konvulsioner som i stor utsträckning kunde hänföras till en metabolit som är vanligt förekommande hos råttor, men inte hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Krospovidon typ A (E 1202)
Talk (E 553b)

Magnesiumstearat
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E 551)

Dragering

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E 171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E 553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med ett brytförseglat, barnskyddat skruvlock av polypropylen, försett med torkmedel (kiselgel).

Ozawade 4,5 mg

Finns i förpackningar som innehåller 1 burk med 30 tabletter eller 1 burk med 90 tabletter.

Ozawade 18 mg

Finns i förpackningar som innehåller 1 burk med 30 tabletter eller 1 burk med 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22/07/2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ozawade 4,5 mg filmdragerade tabletter
pitolisant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller pitolisanthydroklorid, motsvarande 4,45 mg pitolisant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ozawade 4,5 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ozawade 4,5 mg filmdragerade tabletter
pitolisant
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 tabletter
90 tabletter

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ozawade 18 mg filmdragerade tabletter
pitolisant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tablett innehåller pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ozawade 18 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ozawade 18 mg filmdragerade tabletter
pitolisant
Ska sväljas

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 tabletter
90 tabletter

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ozawade 4,5 mg filmdragerade tabletter

Ozawade 18 mg filmdragerade tabletter
pitolisant

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ozawade är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ozawade
3. Hur du tar Ozawade
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ozawade ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ozawade är och vad det används för

Ozawade är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen pitolisant.

Ozawade används till vuxna patienter med obstruktiv sömnapné för att behandla uttalad sömnhet dagtid. Det används när sömnheten uppträder trots behandling med kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP) eller till patienter som av någon anledning inte kan använda CPAP.

Obstruktiv sömnapné (OSA) är ett tillstånd som orsakar andningsuppehåll i minst 10 sekunder under sömnen. Detta kan leda till uttalad sömnhet dagtid och en tendens att plötsligt somna i olämpliga situationer (sömnattacker).

Den aktiva substansen, pitolisant, har effekt på receptorer på de celler i hjärnan som stimulerar vakenhet. Denna effekt bidrar till att minska sömnhet och trötthet dagtid.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ozawade

Ta inte Ozawade

- om du är allergisk mot pitolisant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har allvarliga problem med levern; pitolisant bryts normalt ned i levern och höga nivåer kan ansamlas hos patienter vars leverfunktion är allvarligt nedsatt.
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Ozawade om någon av nedanstående situationer gäller för dig:

- Du har någon gång haft ångest eller depression med självmordstankar.
- Du har lever- eller njurproblem, eftersom din dos kan behöva justeras.

- Du har magsår eller tar läkemedel som kan irritera magen, t.ex. inflammationshämmande läkemedel, eftersom Ozawade kan orsaka biverkningar i magtarmområdet.
- Du är mycket överviktig eller underviktig, eftersom kroppsvikten kan förändras (öka eller minska) när du tar Ozawade.
- Du har hjärtproblem. Din läkare måste kontrollera detta regelbundet medan du tar Ozawade.
- Du har svår epilepsi.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ozawade om något av detta gäller för dig.

Ozawade ersätter inte din primära behandling mot obstruktiv sömnapné, såsom CPAP. Du bör fortsätta med sådan behandling när du tar Ozawade.

Barn och ungdomar

Ozawade ska inte tas av barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Ozawade

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Ozawade kan påverka det sätt på vilket andra läkemedel verkar, och andra läkemedel kan påverka det sätt på vilket Ozawade verkar. Läkaren kan behöva justera dina doser.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- Antidepressiva läkemedel såsom klomipramin, duloxetin, fluoxetin, imipramin, mirtazapin, paroxetin eller venlafaxin
- bupropion, används antingen som antidepressivt läkemedel eller som hjälpmedel för att sluta röka
- läkemedel för att behandla allergier, så kallade antihistaminer, såsom feniraminmaleat, klorfeniramin, difenydramin, prometazin, mepyramin, doxylamin
- rifampicin, ett antibiotikum som används för att behandla tuberkulos och vissa andra infektioner
- epilepsiläkemedel (som förhindrar krampanfall) såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin
- hjärtmediciner, såsom kinidin och digoxin
- Johannesört (*Hypericum perforatum*) ett naturläkemedel mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- cinacalcet som används för behandling mot sjukdomar i bisköldkörteln
- terbinafin, används för behandling mot svampinfektioner
- diabetesläkemedel, såsom metformin, repaglinid
- läkemedel som används för att behandla cancer, såsom docetaxel och irinotecan
- cisaprid, för behandling mot sura uppstötningar
- pimozid, för behandling mot bestämda psykiska sjukdomar
- halofantrin, för behandling mot malaria
- efavirenz, ett virus hämmande läkemedel för behandling mot HIV
- morfin, för behandling mot svår smärta
- paracetamol, för behandling mot smärta
- blodförtunnande läkemedel (används för att förhindra blodproppar), såsom dabigatran och warfarin
- probenecid, för behandling mot gikt
- läkemedel för behandling mot smärta, inflammation och feber, såsom acetylsalicylsyra (aspirin), diklofenak, ibuprofen, meloxicam och naproxen
- hormonella preventivmedel, se även avsnittet "Graviditet" nedan.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder tar läkemedel.

Graviditet

Ozawade ska inte användas under graviditet såvida inte läkaren ordinerar det. Det finns inte tillräckligt med information för att avgöra riskerna som är förknippade med användning av Ozawade under graviditet. Om du är kvinna ska du använda effektiva preventivmedel under din behandling med Ozawade och i ytterligare minst 21 dagar efter avslutad behandling. Eftersom Ozawade kan minska effektiviteten av hormonella preventivmedel (såsom p-piller) måste ett alternativt preventivmedel användas.

Amning

Patienter som tar Ozawade måste sluta amma. Ozawade utsöndras i mjölken hos djur.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig sömning eller få nedsatt koncentrationsförmåga. Du bör vara försiktig med aktiviteter som kräver uppmärksamhet, t.ex. att framföra fordon och använda maskiner. Tala med läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om ditt tillstånd påverkar din förmåga att köra bil.

3. Hur du tar Ozawade

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandlingen inleds normalt med en dos på 4,5 mg en gång om dagen och ökas gradvis under tre veckor till en lämplig dos. Läkaren kan när som helst öka eller minska din dos beroende på hur väl läkemedlet fungerar för dig och hur väl du tolererar det. Den maximala dagliga dosen är 36 mg.

Det kan ta några dagar innan du märker någon effekt av läkemedlet, och maximal effekt uppnås vanligtvis efter några veckor.

Ändra inte dosen av Ozawade på egen hand. Alla ändringar av doseringen måste ordineras och övervakas av läkare.

För en dos på 4,5 mg, ta en tablett på 4,5 mg.
För en dos på 9 mg, ta två tabletter på 4,5 mg.
För en dos på 18 mg, ta en tablett på 18 mg.
För en dos på 36 mg, ta två tabletter på 18 mg.

Ta Ozawade en gång om dagen via munnen, på morgonen i samband med frukost.
Ta inte en dos av Ozawade på eftermiddagen, eftersom du då kan få svårt att sova.

Om du har tagit för stor mängd av Ozawade

Kontakta omedelbart akutmottagningen på närmaste sjukhus eller tala om för läkare eller apotekspersonal om du har tagit för många Ozawade-tabletter. Du kan få huvudvärk, buksmärta eller känna dig illamående eller irriterad. Du kan också få svårt att sova. Ta med dig denna bipacksedel och kvarvarande tabletter.

Om du har glömt att ta Ozawade

Om du har glömt att ta din medicin ska du ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Ozawade

Du bör fortsätta att ta Ozawade så länge som läkaren instruerat dig att ta det. Sluta inte plötsligt med att ta Ozawade på eget initiativ.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Huvudvärk
- Sömnsvårigheter, sömnproblem, ångestkänslor
- Känsla av att det ”snurrar” (yrsel)
- Illamående, obehagskänsla i magen

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Virusinfektion i övre luftvägarna (vanlig förkylning), munsår
- Förändringar i blodets leveringsförmåga som kan ses vid prover, onormala blodvärden relaterade till leverfunktionen, förhöjt blodtryck, ökad kolestrolnivå i blodet
- Alkoholintolerans, ökad aptit, låg blodsockerhalt, förändring i kroppsvikten
- Irritabilitet, förvirring, rädsla, panikreaktioner, ändrad eller ökad sexlust, depressivitet, nervositet
- Nedsatt balans, problem med sömnrhythmen, nedsatt smaksinne, plötsliga och oförutsägbara faser av rörlighet och orörlighet, migrän, sömnparalys (känsla av förlamning i samband med insomning och uppvaknande), nedsatt förmåga att utföra fysiska aktiviteter
- Svullnad av ögonlock, torra ögon, förekomst av ljusblixtar eller prickar i synfältet
- Ringningar eller surringar i öronen
- Oregelbunden hjärtrytm, hjärklappning, snabb hjärtfrekvens, onormal hjärtrytm
- Värmevallningar, högt blodtryck, plötsligt stigande blodtryck
- Gäsningar, hosta, andningssvårigheter på natten
- Diarré, förstoppning, muntorrhet, matsmältningsproblem, inflammation i mag-och tarmkanalen, missfärgning av avföring, dålig andedräkt, väderspänningar, blödningar från ändtarmen, hög salivutsöndring
- Hudutslag, klåda i ansiktet, hudrodnad, kallsvettning, kraftig svettning, nattsvettningar, onormal överkänslighet i huden mot solljus
- Obehagskänsla i armar och ben, muskelryckningar, muskelsmärta, ledsmärta, smärta i senor
- Frekvent urinering
- Smärta och obehag, trötthet (uttalad trötthet), värmekänsla, törst, ödem i ben eller händer

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ozawade ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är pitolisant.

Ozawade 4,5 mg-tablett

Varje tablett innehåller pitolisanthydroklorid, motsvarande 4,45 mg pitolisant.

Ozawade 18 mg-tablett

Varje tablett innehåller pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant.

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, kros повідon, talk, magnesiumsterat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, poly(vinylalkohol), titandioxid, makrogol 3350.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ozawade 4,5 mg är en vit, rund, filmdragerad tablett på 3,7 mm som är bikonvex och märkt med "5" på ena sidan.

Ozawade 18 mg är en vit, rund, filmdragerad tablett på 7,5 mm som är bikonvex och märkt med "20" på ena sidan.

Ozawade finns i en burk med 30 tabletter eller 90 tabletter

Ozawade 4,5 mg: Finns i förpackningar som innehåller 1 burk med 30 tabletter eller förpackningar som innehåller 1 burk med 90 tabletter.

Ozawade 18 mg: Finns i förpackningar som innehåller 1 burk med 30 tabletter eller förpackningar som innehåller 1 burk med 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

Tillverkare

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Frankrike

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

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

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

Ísland

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

Italia

Bioprojet Italia srl
+39 02 84254830
info@bioprojet.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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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