

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ozawade 4,5 mg compresse rivestite con film

Ozawade 18 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ozawade 4,5 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene pitolisant cloridrato, equivalente a 4,45 mg di pitolisant.

Ozawade 18 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene pitolisant cloridrato, equivalente a 17,8 mg di pitolisant.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)

Ozawade 4,5 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, bianche, rotonde e biconvesse, del diametro di 3,7 mm, recanti su un lato la scritta "5".

Ozawade 18 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, bianche, rotonde e biconvesse, del diametro di 7,5 mm, recanti su un lato la scritta "20".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ozawade è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna (*excessive daytime sleepiness*, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (*obstructive sleep apnea*, OSA) nei quali l'EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (*continuous positive airway pressure*, CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento dell'OSA e dei rischi cardiovascolari. L'OSA dovrebbe essere rivalutata annualmente.

Ozawade non è una terapia per la sottostante ostruzione delle vie aeree nei pazienti affetti da OSA. La terapia primaria per l'OSA deve essere mantenuta o periodicamente ritentata nei pazienti che non la tollerano.

Posologia

Pitolisant deve essere usato alla dose minima efficace, in base alla risposta e alla tollerabilità del singolo paziente, secondo uno schema di aumento graduale della dose, senza superare la dose di 18 mg/die:

- Settimana 1: dose iniziale di 4,5 mg (una compressa da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 2: la dose può essere aumentata a 9 mg (due compresse da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 3: la dose può essere aumentata a 18 mg (una compressa da 18 mg) al giorno o diminuita a 4,5 mg (una compressa da 4,5 mg) al giorno.

In qualsiasi momento la dose può essere diminuita (fino a 4,5 mg al giorno) o aumentata (fino a 18 mg al giorno) a seconda del giudizio del medico e della risposta del paziente.

La dose totale giornaliera deve essere somministrata come dose singola al mattino durante la colazione.

Mantenimento dell'efficacia

Poiché i dati sull'efficacia a lungo termine sono limitati (vedere paragrafo 5.1), il medico deve valutare con regolarità se il trattamento mantiene la sua efficacia.

Popolazioni particolari

Anziani

Negli anziani sono disponibili dati limitati. Il dosaggio deve perciò essere adattato in base alla risposta e alla tollerabilità individuali.

È stata riportata insonnia con maggior frequenza negli anziani per cui la dose deve essere adattata di conseguenza (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun adattamento della dose.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), il periodo di titolazione deve presentare incrementi ogni due settimane invece che ogni settimana dopo l'inizio del trattamento, a causa di una prevista maggiore emivita e di una prevista maggiore esposizione e può eventualmente essere preso in considerazione un adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica moderata a seconda della risposta e della tollerabilità individuali (vedere paragrafo 5.2).

Pitolisant è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ozawade nella popolazione pediatrica affetta da apnea ostruttiva nel sonno (OSA).

Metabolizzatori con fenotipo CYP2D6 (se noto)

Rispetto ai metabolizzatori estensivi del CYP2D6, si osserva un'esposizione sistemica più elevata (fino a 3 volte) nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 e un'esposizione inferiore (di 0,8 volte) nei metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6. Non sono state osservate differenze nell'esposizione sistemica tra metabolizzatori estensivi e intermedi del CYP2D6.

Nello schema di aumento graduale della dose, l'incremento della dose deve tenere conto della maggiore esposizione nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 e potrebbe essere preso in considerazione un adattamento della dose nei pazienti con un noto genotipo da metabolizzatori lenti del CYP2D6 a seconda della risposta e della tollerabilità individuali (vedere paragrafo 5.2). Inoltre, al momento non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose per i metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6 che assumono un induttore del CYP3A, poiché il PK è attualmente sconosciuto in questa sottopopolazione.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione grave della funzionalità epatica (Child-Pugh C).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi psichiatrici

Pitolisant deve essere somministrato con cautela in pazienti con storia di disturbi psichiatrici quali ansia grave o depressione grave con rischio di ideazione suicidaria. È stata segnalata ideazione suicidaria in pazienti con anamnesi psichiatrica trattati con pitolisant.

Compromissione della funzionalità epatica

Pitolisant deve essere somministrato con cautela a pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica (Child-Pugh B) e il dosaggio deve essere adattato secondo quanto riportato al paragrafo 4.2.

Patologie gastrointestinali

In seguito all'uso di pitolisant sono stati riportati disturbi gastrici, perciò deve essere somministrato con cautela in pazienti con disturbi gastrici associati all'acidità (vedere paragrafo 4.8) o se somministrato in concomitanza con irritanti gastrici come corticosteroidi o FANS (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi della nutrizione

Pitolisant deve essere somministrato con cautela in pazienti con obesità grave o anoressia grave (vedere paragrafo 4.8). In caso di significativa variazione ponderale, il trattamento deve essere rivalutato dal medico.

Patologie cardiache

In due studi dedicati alla valutazione dell'intervallo QT, dosi sovratrapetiche di pitolisant (da 6 a 12 volte la dose terapeutica, ovvero da 108 mg a 216 mg) hanno indotto un prolungamento da lieve a moderato dell'intervallo QTc (10-13 ms). I pazienti con malattie cardiache, ipertensione, a rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (major adverse cardiovascular events, MACE), che assumono altri medicinali che prolungano l'intervallo QT o noti per aumentare il rischio di disturbi della ripolarizzazione, oppure che assumono medicinali che aumentano in modo significativo la C_{max} di pitolisant e il rapporto delle AUC (vedere paragrafo 4.5) o i pazienti con compromissione grave della funzionalità renale o compromissione moderata della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4) devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Epilessia

Nei modelli animali sono state riferite convulsioni a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici, è stato riferito un caso di aggravamento dell'epilessia in un paziente epilettico. Si deve usare cautela in pazienti con epilessia grave.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e almeno fino a 21 giorni dopo l'interruzione del trattamento (in base all'emivita di pitolisant e dei suoi metaboliti). Pitolisant può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, devono essere adottati adeguati metodi contraccettivi alternativi se la paziente sta utilizzando contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Interazioni farmacologiche

L'associazione di pitolisant con substrati del CYP3A4 e con un margine terapeutico stretto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Abuso del medicinale, effetto rebound

In uno studio specifico, pitolisant ha mostrato segni nulli o molto bassi indicativi di abuso alla dose terapeutica corrente di 36 mg e fino a dosi di 216 mg; di conseguenza, il potenziale di abuso del medicinale o di un suo uso come droga ricreativa è molto basso.

Non è stato segnalato alcun effetto rebound durante gli studi clinici. Tuttavia, l'interruzione del trattamento deve essere monitorata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Antidepressivi

Gli antidepressivi triciclici o tetraciclici con attività antagonista verso il recettore H1 dell'istamina (ad es. imipramina, clomipramina, mirtazapina) possono compromettere l'efficacia di pitolisant poiché possono ridurre l'effetto dell'istamina endogena rilasciata nel cervello dal trattamento; deve quindi essere usato un medicinale alternativo.

Antistaminici

Gli antistaminici (antagonisti del recettore H1) che attraversano la barriera ematoencefalica (ad es. feniramina maleato, clorfenamina, difenidramina, prometazina, mepiramina, doxilamina) possono compromettere l'efficacia di pitolisant per cui deve essere usato un medicinale alternativo.

Sostanze che prolungano l'intervallo QT o note per aumentare il rischio di disturbi della ripolarizzazione (ad es. aloperidolo, risperidone, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, loratadina, sildenafil)

L'associazione con pitolisant deve essere effettuata con un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Nei soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi (normali) o ultrarapidi del CYP2D6, il CYP2D6 è il principale enzima coinvolto nella biotrasformazione del pitolisant, il CYP3A è coinvolto in misura minore. Nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 o sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultra rapidi del CYP2D6 che assumono induttori del CYP3A, il CYP3A è significativamente coinvolto nella biotrasformazione di pitolisant e il CYP2D6 è coinvolto in misura minore.

Medicinali che influenzano il metabolismo di pitolisant

- Inibitori del CYP2D6

Gli inibitori del CYP2D6 avranno molto probabilmente un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant in soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultra rapidi del CYP2D6 e che non assumono

induttori del CYP3A, ma non nei soggetti che sono metabolizzatori lenti, intermedi o estensivi del CYP2D6, o metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6 e che assumono induttori del CYP3A. Si può eventualmente prendere in considerazione un adattamento della dose durante l'associazione in base alla risposta e alla tollerabilità individuali.

La co-somministrazione di pitolisant e paroxetina aumenta in modo significativo la C_{max} media di pitolisant e il rapporto delle AUC_{0-72h} rispettivamente di circa 1,5 e 2 volte. Dato l'aumento di 2 volte dell'esposizione a pitolisant, la sua co-somministrazione con inibitori del CYP2D6 (ad es. paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropione, chinidina, terbinafina, cinacalcet) deve essere effettuata con cautela.

- Induttori enzimatici

Gli induttori del CYP3A molto probabilmente avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant nei metabolizzatori lenti e ultra rapidi del CYP2D6 e il loro effetto in queste popolazioni è attualmente sconosciuto. Quando i due principi attivi vengono associati deve essere effettuato un monitoraggio clinico ed, eventualmente, un adattamento della dose durante l'associazione e una settimana dopo il trattamento induttore.

La somministrazione congiunta di pitolisant e rifampicina in dosi multiple diminuisce in modo significativo la C_{max} media di pitolisant e il rapporto delle AUC rispettivamente di circa 0,6 e 0,5 volte. Pertanto, la somministrazione congiunta di pitolisant con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) deve essere effettuata con cautela. A causa del suo potente effetto induttore su CYP3A4, l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) deve essere assunta con cautela in concomitanza con pitolisant.

- Inibitori del CYP3A4

Gli inibitori del CYP3A molto probabilmente avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 e il loro effetto in questa popolazione è attualmente sconosciuto. La combinazione di pitolisant con succo di pompelmo e itraconazolo è stata valutata in volontari sani. Non è stata evidenziata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con nessuna di queste combinazioni. Tuttavia, sulla base della biotrasformazione, si deve usare cautela nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 a causa di una diminuzione significativa della clearance e a un aumento dell'esposizione.

- Altro

In uno studio clinico a dosi multiple, l'associazione di pitolisant con probenecid riduce l'AUC di pitolisant di circa 0,7 volte. Il meccanismo che sta alla base è sconosciuto. Un adattamento della dose durante l'associazione potrebbe eventualmente essere preso in considerazione in base alla risposta e alla tollerabilità individuali.

Medicinali di cui pitolisant può influenzare il metabolismo

- Substrati del CYP3A4 e CYP2B6

Uno studio di induzione clinica ha evidenziato che pitolisant è un debole induttore del CYP3A (riduzione di 0,2 volte dell'esposizione a midazolam). Perciò, l'associazione di pitolisant con substrati del CYP3A4 aventi un margine terapeutico ristretto (ad es. immunosoppressori, docetaxel, inibitori della chinasi, cisapride, pimozide, alofantrina) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4). Con altri substrati del CYP3A4, del CYP2C (ad es. repaglinide, fenitoina, warfarin), del P-gp (ad es. dabigatran, digossina) e dell'UGT (ad es. morfina, paracetamolo, irinotecan) si deve usare cautela effettuando un monitoraggio clinico della loro efficacia.

Pitolisant potrebbe ridurre l'esposizione ai contraccettivi orali e deve essere utilizzato un ulteriore metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.6).

- Substrati dell'OTC1

Pitolisant può essere un inibitore clinicamente rilevante dell'OTC1 sulla base di dati *in vitro* e può verificarsi un'interazione clinicamente rilevante con substrati dell'OTC1 (ad es. metformina).

Sebbene la rilevanza clinica di questo effetto non sia stabilita, si consiglia cautela quando pitolisant viene somministrato con un substrato dell'OTC1 (ad es. metformina (biguanidi)) (vedere paragrafo 5.2).

- Altri

L'associazione di pitolisant con modafinil o sodio oxibato è stata valutata in volontari sani, a dosi terapeutiche. Non è stata evidenziata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante né con modafinil né con sodio oxibato e non è necessario alcun aggiustamento della dose quando pitolisant è co-somministrato con questi attuali trattamenti dei sintomi dell'OSA.

Pitolisant riduce l'esposizione a olanzapina di 0,3 volte.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e almeno fino a 21 giorni dopo l'interruzione del trattamento (in base all'emivita di pitolisant e dei suoi metaboliti). Pitolisant e i suoi metaboliti possono ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, se la donna sta utilizzando contraccettivi ormonali deve essere adottato un adeguato metodo contraccettivo alternativo (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pitolisant in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, tra cui teratogenicità. Nei ratti, pitolisant e i suoi metaboliti hanno dimostrato di attraversare la placenta (vedere paragrafo 5.3).

Pitolisant non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il possibile beneficio non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Uno studio sugli animali ha dimostrato l'escrezione di pitolisant e dei suoi metaboliti nel latte materno. Pertanto, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con pitolisant (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi sugli animali hanno mostrato effetti sui parametri relativi al liquido seminale, senza un impatto significativo sulla capacità riproduttiva nei maschi, e una riduzione della percentuale di feti vivi nelle femmine trattate (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pitolisant altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I pazienti con livelli di sonnolenza anormali che assumono pitolisant devono essere informati che il loro livello di vigilanza potrebbe non tornare normale. I pazienti con eccessiva sonnolenza diurna, compresi quelli che assumono pitolisant, devono essere rivalutati frequentemente per il loro grado di sonnolenza e, se del caso, consigliati di evitare di guidare o di svolgere qualsiasi altra attività potenzialmente pericolosa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono cefalea 12,4 %, insonnia (tutti i tipi) 8,9 %, nausea 3,3 %, ansia 2,2 %, dolore addominale 2,8 %, vertigine 1,7 % e diarrea 1 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riferite con pitolisant durante gli studi clinici e sono elencate di seguito secondo la terminologia MedDRA in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); all'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità:

	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni e infestazioni			Herpes zoster Infezione virale delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico			Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento del colesterolo Aumento della pressione arteriosa Aumento dei trigliceridi Aumento degli enzimi epatici Aumento delle transaminasi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Intolleranza all'alcol Aumento dell'appetito Ipoglicemia Diminuzione di peso Aumento di peso
Disturbi psichiatrici		Insonnia (tutti i tipi) Disturbi d'ansia Disturbi del sonno	Risveglio confuso Disturbi e anomalie da depressione Paura Irritabilità Disturbi da nervosismo Disturbo della libido Reazione di panico Sindrome da astinenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Alterazione del ritmo circadiano del sonno Capogiro Disgeusia Iperattività psicomotoria Emicrania Paralisi nel sonno Ipotonia
Patologie dell'occhio			Occhio secco Fotopsia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Tinnito
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare di primo grado

			Palpitazioni Tachicardia Extrasistoli ventricolari Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma Aumento della frequenza cardiaca
Patologie vascolari		Iperensione	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Sbadigli Tosse Dispnea notturna
Patologie gastrointestinali		Nausea/vomito Dolore e fastidio addominale Diarrea	Stipsi Bocca secca Enterocolite Alterazione del colore delle feci Disturbi gastrointestinali Alito cattivo Flatulenza Emorragia rettale Ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Iperidrosi Prurito Eritema Sudore freddo Sudorazioni notturne Dermatite solare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Fastidio agli arti Spasmi muscolari Mialgia Artralgia Tendinite
Patologie renali e urinarie			Pollachiuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore e fastidio	Astenia Piressia Sete

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Cefalea e insonnia

Durante gli studi clinici per l'indicazione OSA, sono stati riportati episodi di cefalea e insonnia (12,4 % e 8,9 %) più frequentemente nelle donne (cefalea e insonnia) e nei pazienti anziani (insonnia). La maggior parte di queste reazioni avverse è stata da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). Il dosaggio deve essere adattato di conseguenza.

Disturbi gastrici

Durante gli studi clinici, sono stati segnalati disturbi gastrici presumibilmente causati da iperacidità nel 3,5 % dei pazienti trattati con pitolisant. Frequenze più elevate di nausea sono riportate nelle donne. Questi effetti sono stati per lo più da lievi a moderati. Se persistono, è possibile iniziare un trattamento correttivo con inibitori della pompa protonica.

Pazienti con Indice di Massa Corporea (IMC) basso/normale (<25)

Cefalea, insonnia, nausea e ansia sono stati riportati più frequentemente nei pazienti con IMC basso/normale. Il dosaggio deve essere adattato di conseguenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi da sovradosaggio di pitolisant possono includere cefalea, insonnia, irritabilità, nausea e dolore addominale.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, si raccomandano il ricovero ospedaliero e il monitoraggio delle funzioni vitali. Non esiste un antidoto chiaramente identificato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC: N07XX11.

Meccanismo d'azione

Pitolisant è un antagonista/agonista in verso del recettore H3 dell'istamina attivo per via orale che, tramite il blocco degli auto-recettori dell'istamina, aumenta l'attività dei neuroni istaminergici del cervello, un sistema maggiore di arousal con proiezioni diffuse a tutto il cervello. Pitolisant modula anche vari sistemi di neurotrasmettitori, aumentando il rilascio nel cervello di acetilcolina, noradrenalina e dopamina.

Efficacia clinica

L'efficacia di pitolisant nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in pazienti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (OSA) è stata studiata in due studi clinici pivotali: HAROSA I e HAROSA II.

HAROSA I ha studiato l'efficacia e la sicurezza di pitolisant nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in pazienti affetti da sindrome da apnea ostruttiva nel sonno (OSA) e trattati con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), ma che lamentavano ancora sonnolenza diurna eccessiva (EDS). È stato uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco con pitolisant verso placebo, con una fase in doppio cieco di 12 settimane. Sono stati analizzati 244 pazienti (183 trattati con pitolisant, 61 con placebo), 83 % dei quali maschi, con un'età media di 53 anni e il 12 % di oltre 65 anni. I pazienti presentavano eccessiva sonnolenza diurna (EDS) (punteggio della scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza [ESS] maggiore o uguale a 12), erano stati sottoposti a terapia nCPAP (CPAP nasale) per un periodo minimo di 3 mesi e lamentavano ancora sonnolenza diurna eccessiva (EDS) nonostante gli sforzi fatti in precedenza per ottenere una nCPAP efficiente.

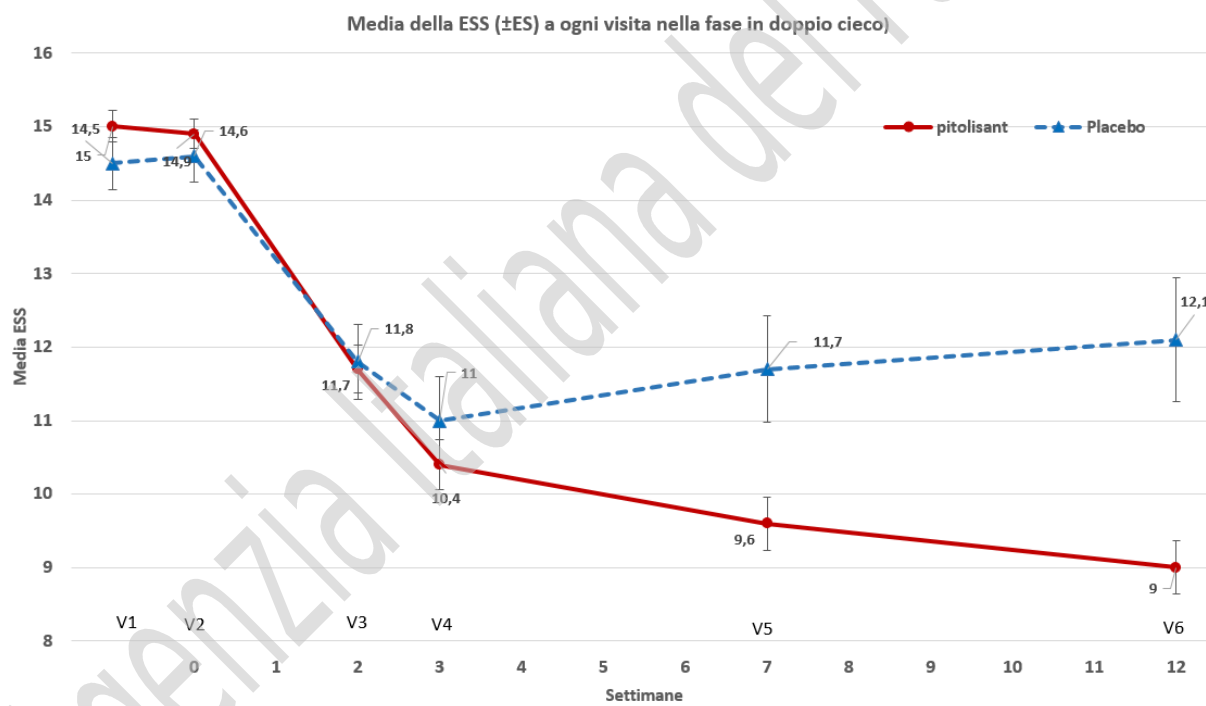
La variabile primaria di efficacia era la variazione del punteggio della scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza (ESS) tra il basale e la fine del trattamento. Durante la fase in doppio cieco, la dose massima prescritta è stata di 18 mg per il 79,8 % dei pazienti nel gruppo con trattamento attivo e per l'88,5 % dei pazienti nel gruppo placebo. La dose massima viene raggiunta dopo una titolazione di tre settimane, iniziando con 4,5 mg.

Dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco, è stato segnalato un miglioramento significativo dell'ESS con pitolisant rispetto al placebo (tabella 1).

Tabella 1: panoramica dei risultati di efficacia dopo 12 settimane nello studio HAROSA I

Parametri	Gruppo di trattamento (n)	Punteggio al basale (alla V2)	Punteggio finale (alla V6)	Variazione	Differenza rispetto al placebo IC al 95 %	Valore P
ESS (DS)	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: Variazioni del punteggio della Scala di Epworth per la valutazione della Sonnolenza di (ESS) nello studio P09-08 Fase in doppio cieco - Popolazione ITT (N = 244)



HAROSA II ha studiato l'efficacia e la sicurezza di pitolisant nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in pazienti affetti da sindrome da apnea ostruttiva nel sonno (OSA) che rifiutavano la terapia con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). È stato uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco di pitolisant verso placebo, con una fase in doppio cieco di 12 settimane seguita da una fase di estensione in aperto di 40 settimane. Sono stati analizzati 268 pazienti (201 trattati con pitolisant, 67 con placebo), 75 % dei quali maschi, con un'età media di 52 anni e il 12 % di oltre 65 anni. I pazienti avevano un punteggio della scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza [ESS] maggiore o uguale a 12 e rifiutavano di essere trattati con la terapia nCPAP, pur lamentando ancora eccessiva sonnolenza diurna (EDS).

La variabile primaria di efficacia era la variazione del punteggio della scala di Epworth (ESS) per la valutazione della sonnolenza tra il basale e la fine del trattamento. Durante la fase in doppio cieco, la

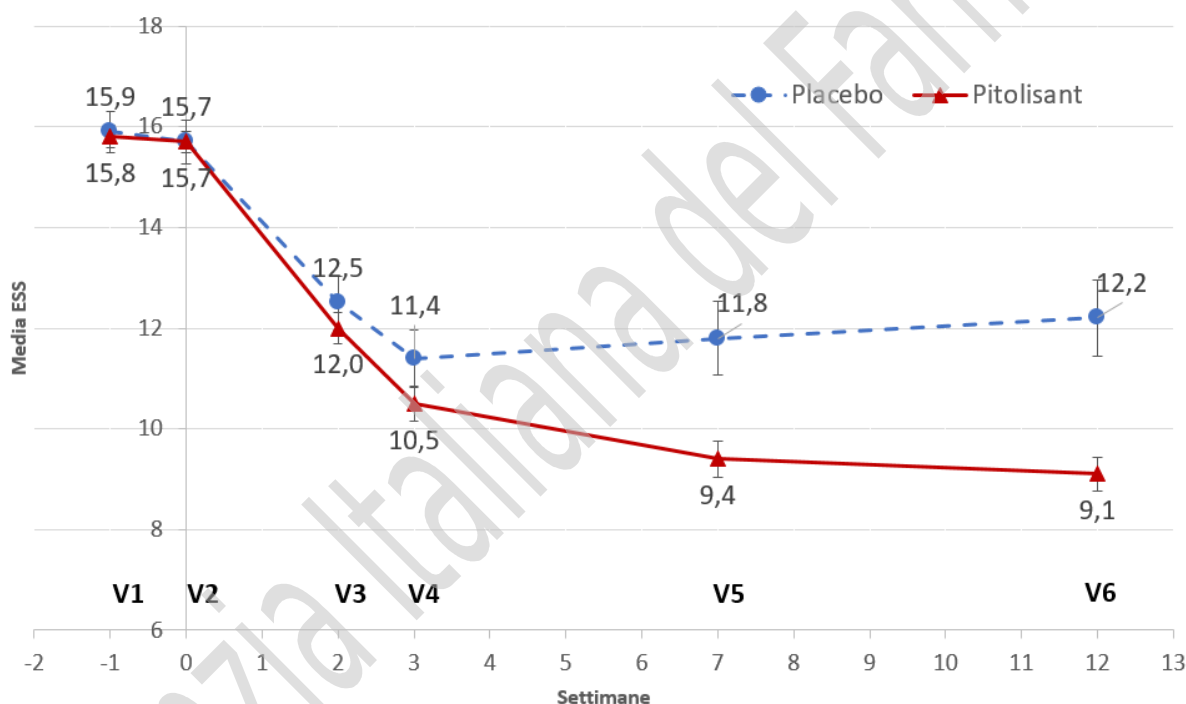
dose massima prescritta è stata di 18 mg per l'82,5 % dei pazienti nel gruppo con trattamento attivo e per l'86,6 % dei pazienti nel gruppo placebo.

Dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco, è stato segnalato un miglioramento significativo dell'ESS con pitolisant rispetto al placebo (modello ANCOVA aggiustato per ESS e BMI alla V2 e centro di studio come effetto casuale) (Tabella 2).

Tabella 2: panoramica dei risultati di efficacia dopo 12 settimane nello studio HAROSA II

Parametri	Gruppo di trattamento (n)	Punteggio al basale (alla V2)	Punteggio finale (alla V6)	Variazione	Differenza rispetto al placebo IC al 95 %	Valore P
ESS (DS)	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 Variazioni del punteggio della Scala di Epworth per la valutazione della Sonnolenza (ESS) nello studio P09-09
Fase in doppio cieco - Popolazione ITT (N = 268)
Media della ESS (±ES) a ogni visita nella fase in doppio cieco



In un'analisi estesa i due studi HAROSA sono stati confrontati e combinati, mostrando miglioramenti significativi con pitolisant rispetto al placebo per i parametri principali (ESS, test OSleR, scala dell'astenia di Pichot e CGI).

Tabella 3: principali risultati di efficacia nell'analisi aggregata HAROSA I - HAROSA II

	Media	IC al 95 %	p
Test OSleR ⁽¹⁾	1,18	1,02, 1,35	P=0,022
Scala dell'astenia di Pichot ⁽²⁾	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI ⁽³⁾	-0,63	-0,84, -0,47	P<0,001

- 1) rapporto medio pitolisant/placebo
- 2) effetto del trattamento
- 3) differenza pitolisant-placebo

Dati in aperto

I pazienti che hanno partecipato al periodo di 12 settimane in doppio cieco degli studi HAROSA I e HAROSA II hanno potuto partecipare alla fase in aperto di 40 settimane. L'obiettivo principale della

fase in aperto era valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di pitolisant fino a 18 mg/die. Il mantenimento dell'effetto di pitolisant nell'EDS nei pazienti con OSA non è stato stabilito in studi condotti in cieco controllati con placebo. Nello studio HAROSA I, l'1,5 % dei pazienti ha interrotto la partecipazione allo studio durante la fase in aperto per mancanza di efficacia e il 4,0 % a causa di eventi avversi. Nello studio HAROSA II, l'1,3 % dei pazienti ha interrotto la partecipazione allo studio durante la fase in aperto per mancanza di efficacia e il 2,5 % a causa di eventi avversi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ozawade in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione a pitolisant è stata valutata in volontari sani con studi che hanno coinvolto più di 200 soggetti i quali hanno ricevuto dosi di pitolisant fino a 216 mg in un'unica somministrazione per una durata fino a 28 giorni.

Assorbimento

Pitolisant è assorbito bene e rapidamente con un picco di concentrazione plasmatica raggiunto circa tre ore dopo la somministrazione. La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario (media geometrica, CV%) della dose terapeutica (18 mg) sono rispettivamente di 35,5 ng/mL (59,2 %) e di 378 ng x h/mL (86,3 %).

A seguito di somministrazioni ripetute, lo stato stazionario viene raggiunto dopo 5-6 giorni di somministrazione con un conseguente aumento del livello sierico di circa 2 volte. La variabilità inter-individuale è piuttosto elevata (CV% geom pari a 59,2 e 86,3 rispettivamente per C_{max} e AUC_{0-24h}), con alcuni volontari che hanno mostrato valori anomali di alto profilo (senza problemi di tollerabilità). La farmacocinetica di pitolisant non è influenzata dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione

Pitolisant presenta un elevato legame con le proteine del siero (91,4-95,2 %) e mostra approssimativamente una pari distribuzione tra globuli rossi e plasma.

Pitolisant è ampiamente distribuito con un volume di distribuzione apparente di 5-10 L/kg.

Biotrasformazione

Il metabolismo di pitolisant nell'uomo è ben caratterizzato e rappresenta la principale via di eliminazione. I principali metaboliti non coniugati sono forme clivate di pitolisant che conducono ai principali metaboliti inattivi dell'acido carbossilico, tre dei quali sono più importanti, e, in misura minore, a cinque derivati idrossilati/N-ossidi in diverse posizioni, presenti nell'urina e nel siero. Combinando il contributo dell'enzima determinato in vitro con l'esposizione ai principali metaboliti identificati nello studio di bilancio di massa, il contributo complessivo stimato degli enzimi CYP nel metabolismo di pitolisant è del 60 % per CYP2D6 e di ~ il 30 % per CYP3A4/3A5 quando il fenotipo CYP2D6 è un metabolizzatore esteso. Sono stati identificati vari metaboliti coniugati, i principali dei quali (inattivi) sono due coniugati con la glicina dei metaboliti dell'acido carbossilico di pitolisant e un glucuronide di un metabolita chetonico di pitolisant monoidrossi desaturato.

Inibizione/induzione

Sui microsomi epatici, pitolisant e i suoi principali metaboliti non inibiscono in modo significativo le attività dei citocromi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 o CYP3A4 e delle isoforme di uridina-difosfato glucuronosiltransferasi UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 fino alla concentrazione di 13,3 μ M, un livello nettamente superiore ai livelli raggiunti con dosi terapeutiche. Pitolisant è un inibitore del CYP2D6 con potenza moderata ($IC_{50} = 2,6 \mu$ M).

Sulla base dei dati in vitro, pitolisant e i suoi principali metaboliti possono indurre il CYP3A4 e il CYP2B6 a concentrazioni terapeutiche e, per estrapolazione, CYP2C, UGT e P-gp. È stato condotto uno studio clinico per valutare l'effetto di pitolisant su CYP3A4 e CYP2B6 utilizzando midazolam e bupropione come substrato modello CYP3A4 e CYP2B6, rispettivamente. Pitolisant non influenza la

farmacocinetica del bupropione e di conseguenza non è un induttore del CYP2B6 o del CYP1A2 e deve essere considerato un induttore borderline/debole a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Studi *in vitro* indicano che pitolisant non è né un substrato né un inibitore della glicoproteina P umana e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). Pitolisant non è un substrato di OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant non è un inibitore significativo di OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 o MATE2K alla concentrazione testata. Pitolisant mostra un'inibizione superiore al 50 % verso gli OCT1 (trasportatori per i cationi organici 1) a 1,33 μM , la IC_{50} estrapolata di pitolisant è 0,795 μM (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Pitolisant ha un'emivita plasmatica di 10-12 ore. L'eliminazione è ottenuta principalmente attraverso le urine (circa il 90 %) tramite un metabolita farmacologicamente inattivo-non coniugato e metaboliti coniugati con glicina e glucuronide. Una piccola frazione (2,3 %) è stata ritrovata nelle feci.

Linearità/Non linearità

Una valutazione incrociata dei dati per la dose singola mostra che l'esposizione a pitolisant aumenta proporzionalmente con dosi comprese tra 18 e 216 mg di pitolisant, ma nell'intervallo di dose clinica da 4,5 a 18 mg l'esposizione aumenta leggermente più che proporzionale alla dose.

Popolazioni particolari

È improbabile che vi siano differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di pitolisant dovute al sesso.

Pitolisant non è stato studiato nella popolazione obesa con $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$.

Anziani

In volontari sani con età compresa tra 68 e 80 anni la farmacocinetica di pitolisant non è diversa rispetto a quella dei pazienti più giovani (dai 18 ai 45 anni di età). Sopra gli 80 anni di età, la cinetica mostra una leggera variazione senza rilevanza clinica. Negli anziani sono disponibili dati limitati. Pertanto, il dosaggio deve essere adattato in base alla loro funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (stadi da 2 a 4 secondo la classificazione internazionale delle malattie renali croniche, cioè con clearance della creatinina compresa tra 15 e 89 mL/min), C_{max} e AUC tendevano ad aumentare di 2,5 volte (vedere paragrafo 4.2). Il meccanismo alla base di ciò è sconosciuto.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), l'AUC è aumentata di 1,4 volte mentre la C_{max} è rimasta invariata, rispetto ai volontari sani. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), l'AUC è aumentata di 2,4 volte, mentre la C_{max} è rimasta invariata (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di pitolisant dopo somministrazione ripetuta in pazienti con compromissione epatica non è stata ancora valutata.

Razza

Tutti gli studi sono stati condotti principalmente nella popolazione caucasica (caucasici = 270; neri = 38; asiatici = 20; altri = 3). Sulla base dei dati forniti dal richiedente, l'esposizione risulta essere simile tra le diverse razze.

Fenotipi del CYP2D6 e polimorfismo del CYP3A

L'esposizione a pitolisant era maggiore nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 dopo una singola dose e allo stato stazionario; la C_{max} e l' $\text{AUC}_{(0-\text{tau})}$ erano circa 2,7 volte e 3,2 volte maggiori il giorno 1 e 2,1 volte e 2,4 volte il giorno 7. L'emivita sierica di pitolisant era più lunga nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori estensivi.

Nei soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi (normali) o ultrarapidi del CYP2D6, CYP2D6 è il principale enzima coinvolto nella biotrasformazione di pitolisant, CYP3A è coinvolto in

misura minore. È improbabile che i polimorfismi genetici del CYP3A4 e del CYP3A5 abbiano un effetto significativo sulla farmacocinetica di pitolisant.

In questi soggetti, gli inibitori del CYP2D6 avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant, non gli inibitori del CYP3A. Nei soggetti che sono metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6, gli induttori del CYP3A possono portare a un'eliminazione ancora più rapida di pitolisant e ad esposizioni inferiori rispetto agli altri sottogruppi. Ciò può comportare esposizioni al di sotto delle concentrazioni terapeutiche.

Nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 o sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultrarapidi del CYP2D6 e assumono induttori del CYP3A, il CYP3A è significativamente coinvolto nella biotrasformazione di pitolisant e il CYP2D6 è coinvolto in misura minore. Solo in queste condizioni, i polimorfismi genetici del CYP3A4 e 3A5 possono avere un effetto significativo sulla farmacocinetica di pitolisant.

Nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6, gli inibitori e gli induttori del CYP3A avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant mentre gli inibitori del CYP2D6 avranno un effetto molto minore. Nei soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultrarapidi del CYP2D6 e assumono un induttore del CYP3A, un inibitore del CYP3A porterà ad una diminuzione del contributo del CYP3A al metabolismo generale. Tuttavia, l'esposizione è molto probabilmente simile a quella dei soggetti che non assumono un induttore del CYP3A. Pertanto, in questa sottopopolazione, è improbabile che l'inibizione del CYP3A influenzi la farmacocinetica di pitolisant.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti, si sono verificati a T_{max} episodi convulsivi transitori e reversibili che possono essere attribuiti a un metabolita presente in quantità abbondante in questa specie ma non nell'uomo. Nelle scimmie, ai massimi dosaggi, sono stati segnalati segni clinici transitori relativi al SNC, tra cui emesi, tremori e convulsioni. Ai massimi dosaggi, i ratti hanno presentato limitate alterazioni istopatologiche ad alcuni organi (fegato, duodeno, timo, ghiandola surrenale e polmone).

Pitolisant ha bloccato il canale hERG con una IC_{50} superiore alle concentrazioni terapeutiche e ha indotto un lieve prolungamento dell'intervallo QTc nei cani.

Sono stati condotti studi preclinici sulla potenziale dipendenza e sull'abuso del medicinale in topi, ratti e scimmie. Tuttavia, non è possibile trarre una conclusione definitiva sulla tollerabilità, la dipendenza e l'autosomministrazione.

Pitolisant non è risultato né genotossico né cancerogeno.

Un effetto teratogeno di pitolisant è stato osservato a dosi tossiche per la madre (margini di sicurezza della teratogenicità 7,3 e 2,6 rispettivamente nei ratti e nei conigli). A dosi elevate, pitolisant ha indotto anomalie nella morfologia degli spermatozoi e ne ha ridotto la motilità, senza alcun effetto significativo sugli indici di fertilità nei ratti maschi e ha diminuito la percentuale di embrioni vivi e ha aumentato la perdita post-impianto nei ratti femmina (margini di sicurezza di 2,3). Ha causato un ritardo nello sviluppo post-natale (margine di sicurezza di 2,3).

Negli animali, pitolisant e i suoi metaboliti hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare e di essere secreti nel latte materno.

Studi di tossicità giovanile

Studi di tossicità giovanile nei ratti hanno rivelato che la somministrazione di pitolisant a dosi elevate induceva mortalità correlata al dosaggio ed episodi convulsivi che possono essere attribuiti a un metabolita presente in quantità abbondante nei ratti ma non nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E 460)
Crospovidone tipo A (E 1202)
Talco (E 553b)
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra (E 551)

Rivestimento

Alcol polivinilico (E 1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talco (E 553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene antimanomissione, a prova di bambino, dotato di essiccante (gel di silice).

Ozawade 4,5 mg

Disponibile in confezioni contenenti 1 flacone da 30 compresse o 1 flacone da 90 compresse.

Ozawade 18 mg

Disponibile in confezioni contenenti 1 flacone da 30 compresse o 1 flacone da 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1546/001

EU/1/21/1546/002

EU/1/21/1546/003

EU/1/21/1546/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Ozawade 18 mg

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

Ozawade 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica ristretta (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).