

KBV

KASSENÄRZTLICHE
BUNDESVEREINIGUNG

PITOLISANT

TAGESSCHLÄFRIGKEIT BEI OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE

ERST LESEN
DANN PUNKTEN:
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 01/2024 > FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

WirkstoffAktuell

INDIKATION: Zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS, excessive daytime sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde.

WIRTSCHAFTLICHE VERORDNUNGSWEISE – EMPFEHLUNGEN: EDS, die durch OSA verursacht wird, wird in der Regel mit einer primären OSA-Therapie wie CPAP oder Unterkieferprotrusionsschienen behandelt. Klinische Studien deuten darauf hin, dass Pitolisant die EDS reduziert. Eindeutig bewertbare Daten liegen aber nicht vor.

WIRKUNGSWEISE: Pitolisant ist ein Histamin-H3-Rezeptorantagonist bzw. inverser Agonist an präsynaptischen inhibitorischen Histamin-H3-Rezeptoren. In histaminergen Neuronen fördert Pitolisant so die Bildung und Freisetzung von Histamin in den synaptischen Spalt. Histamine sind an der Wachheitsregulierung im Gehirn beteiligt und sollen zu einer verbesserten Wachheit und Aufmerksamkeit führen. Zudem führt Pitolisant durch Modulation verschiedener Neurotransmittersysteme zu einer vermehrten Freisetzung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin aus nicht-histaminergen Neuronen.

KONTRAINDIKATIONEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels, schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C), Stillzeit.

WARNHINWEISE: Vorsicht bei Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidgedanken. Sorgfältige Überwachung von Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankungen, Hypertonie oder einem Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und von denen, die gleichzeitig mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln behandelt werden. Vorsicht bei Epilepsie.

STUDIEN HAROSA I UND HAROSA II

Endpunkt Wirksamkeit	HAROSA I			HAROSA II		
	Pitolisant (n = 183)	Placebo (n = 61)		Pitolisant (n = 201)	Placebo (n = 67)	
Veränderung ESS (DB-LOCF)* MW ± SD	-5,5 ± 4,4	-2,7 ± 5,9		-6,3 ± 4,5	-3,6 ± 5,5	
Differenz zu Placebo, LSM (95 % CI) p-Wert	-2,6 (-3,9 bis -1,4) < 0,001			-2,8 (-4,0 bis -1,5) < 0,001		
Endpunkt Sicherheit	Pitolisant (n = 183)	Placebo (n = 61)	p-Wert	Pitolisant (n = 201)	Placebo (n = 67)	p-Wert
behandlungsbedingtes UE n (%)	49 (26,8)	12 (19,7)	0,256	48 (24,0)	13 (19,4)	0,377

CI: Konfidenzintervall; DB-LOCF: Database with Last Observation Carried Forward; ESS: Epworth Sleepiness Scale; LSM: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis

INDIKATION

Pitolisant wurde im Jahr 2016 zunächst bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie zugelassen. Im Jahr 2023 erhielt Pitolisant für dieses Anwendungsgebiet die Zulassung für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren.

Im September 2021 wurde die Zulassung von Pitolisant erweitert. Es kann jetzt angewendet werden zur Verbesserung der Wachheit und zur Reduktion übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA), deren übermäßige Tagesschläfrigkeit (EDS, excessive daytime sleepiness) durch eine primäre OSA-Therapie, wie z. B. eine CPAP-Beatmung (CPAP, continuous positive airway pressure), nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte oder wenn eine solche Therapie nicht vertragen wurde.

Literatur: 1;2

EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

ALLGEMEIN

➤ Bei der OSA erschläft episodisch die Muskulatur der oberen Atemwege. In der Folge kommt es zu einer Verengung oder vollständigen Blockade der Atemwege im Rachenbereich mit lautem Schnarchen und Atemaussetzern. Der Abfall der Sauerstoffsättigung führt zu Aufweckreaktionen, sogenannten „Arousals“, die den Schlaf stören.

➤ Leitsymptom der OSA ist eine EDS mit Monotonie-Intoleranz, vermehrtem Einschlafen in monotonen Situationen. Ihr Schweregrad wird unter anderem beurteilt mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und dem multiplen Wachbleibetest (Maintenance of Wakefulness Test, MWT). Unbehandelt erhöht die OSA das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Eine häufige Komplikation ist die sekundäre Hypertonie mit fehlender Nachtabsenkung.

➤ Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) empfiehlt als Therapie der Wahl die Überdruckbehandlung mittels CPAP. Ziel ist eine Verbesserung der Schlafqualität mit einem AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) von weniger als 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit sowie Unterdrückung von Symptomen einer Tagesschläfrigkeit.

➤ Eine Alternative bei Unverträglichkeit der CPAP-Therapie sind Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), insbesondere bei einem $AHI \leq 30/h$. Zudem kann bei geeigneten Patientinnen und Patienten operativ die Engstelle zwischen Zungengrund und Rachenhinterwand erweitert werden. In Einzelfällen kommt außerdem bei CPAP-Unverträglichkeit eine Stimulation des Nervus hypoglossus (upper airway stimulation, UAS) infrage.

➤ Übergewicht stellt einen wichtigen Risikofaktor für die OSA dar. Gewichtsreduzierende Maßnahmen werden deshalb begleitend zur Primärtherapie bei allen übergewichtigen Patientinnen und Patienten empfohlen.

ARZNEIMITTELTHERAPIE

➤ Bisher stand vorübergehend mit Modafinil nur eine pharmakologische Therapieoption bei EDS trotz optimierter Primärtherapie der OSA zur Verfügung. 2010 zog aber die Europäische Arzneimittel-Agentur die Zulassung von Modafinil zur Therapie der EDS zurück. Laut Leitlinie der DGSM kann – nach Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen – im Einzelfall der Off-Label-Use von Modafinil erwogen werden. Die leistungs- und haftungsrechtlichen Konsequenzen eines Off-Label-Use sind dabei zu beachten.

➤ Pitolisant beeinflusste den primären Endpunkt ESS in zwei randomisierten Studien über zwölf Wochen signifikant. Die klinische Relevanz der Veränderung (Differenz von 2,6 bis 2,8 Punkten zwischen Placebo und Pitolisant) ist jedoch als marginal einzuschätzen. Auffällig ist zudem, dass sich der ESS-Wert in den ersten drei Studienwochen unter Placebo und Pitolisant in ähnlichem Ausmaß verbesserte. Die sekundären Endpunkte CGI-C (Clinical Global Impression of Change) und PGOE (Patient's Global Opinion of Efficacy) wurden ebenfalls in beiden Studien signifikant beeinflusst. Als Nebenwirkungen treten in erster Linie Schlafstörungen auf. Daten zur Toleranzentwicklung fehlen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Langzeittherapie mit Pitolisant lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen.

➤ Bei allen Therapien und insbesondere der Pharmakotherapie ergibt sich die Notwendigkeit, den Erfolg einer längerfristigen Behandlung (länger als drei Monate) und deren Verträglichkeit regelmäßig zu überprüfen, insbesondere um Nebenwirkungen, Dosisveränderungen und Gewöhnungseffekte frühzeitig zu erkennen. Dies gilt auch für Pitolisant und erfolgt durch die Anwendung angemessener Testverfahren zur Evaluation der Tagesschläfrigkeit wie z. B. den ESS oder MWT. Bei Zunahme oder Wiederauftreten der EDS sollten alternative Ursachen erneut abgeklärt werden.

Literatur: 3;4

FRÜHE NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V

➤ Für die Nutzenbewertung von Pitolisant legte der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) HAROSA I vor, in der Pitolisant mit Placebo über zwölf Wochen verglichen wurde, bei Patientinnen und Patienten, deren zugrundeliegende OSA mit CPAP behandelt wurde.

➤ Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie der zugrundeliegenden OSA bestimmt.

➤ Die Studiendauer von zwölf Wochen wird vom G-BA nicht als ausreichend für eine Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschätzt. In diesem Zeitraum lassen sich keine Langzeiteffekte (beispielsweise unerwünschte Ereignisse [UE]) erfassen, die erst nach längerer Einnahme von Pitolisant auftreten.

➤ Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Optimierungen der CPAP-Therapie erfolgten. Da in der Studie keine anderen Therapien zur Behandlung der OSA (operative Verfahren und UPS) erlaubt waren, wurde die zVT nicht adäquat umgesetzt. Die Studie HAROSA I ist aus diesen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

➤ Die ebenfalls vorgelegte RCT HAROSA II konnte nicht berücksichtigt werden, da hier ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine CPAP-Therapie verweigerten und keine weiteren Informationen zur Vorbehandlung vorliegen. Da das Anwendungsgebiet eine Vorbehandlung mit mindestens einer primären OSA-Therapie voraussetzt, ist somit fraglich, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Zielpopulation des Anwendungsgebiets entsprechen.

➤ Insgesamt liegen daher keine verwertbaren Daten zum Zusatznutzen gegenüber der zVT vor und ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Literatur: 5;6

WIRKUNGSWEISE

Pitolisant ist ein oral wirksamer Histamin-H₃-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist, der mittels Blockierung der inhibitorischen Histamin-Autorezeptoren die Aktivität von histaminerger Neuronen im Gehirn, einem wichtigen Erregungssystem mit weitläufigen Projektionen in das gesamte Gehirn, verstärkt. Durch die vermehrte Histamin-Ausschüttung kommt es zu einem stimulierenden Effekt, der sich positiv auf Wachheit und Aufmerksamkeit auswirken soll. Darüber hinaus moduliert Pitolisant verschiedene Neurotransmittersysteme und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn.

Pitolisant hat eine Plasmahalbwertszeit von 10–12 Stunden. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über den Urin (zu ca. 90 %) mittels pharmakologisch inaktiven, nicht konjugierten sowie mit Glycin und Glucuronid konjugierten Metaboliten.

Literatur: 1;7

WIRKSAMKEIT

Die Zulassung von Pitolisant beruht auf zwei doppelblinden, multizentrischen RCT mit einem Zuteilungsverhältnis 3:1 von Pitolisant zu Placebo. Die Studie HAROSA I schließt Patientinnen und Patienten mit OSA ein, die trotz effektiver CPAP-Therapie unter EDS leiden, während die Studie HAROSA II Pitolisant bei Patientinnen und Patienten untersucht, die eine CPAP-Therapie ablehnen oder für diese keine ausreichende Adhärenz aufweisen. Nach einem Screening über zwei Wochen und einer Behandlung über zwölf Wochen folgte eine optionale offene Extensionsphase über 40 Wochen. Die Patientinnen und Patienten erhielten in den Wochen 1–3 (HAROSA I) bzw. in den Wochen 1–2 (HAROSA II) eine individuelle Dosisanpassung (Start mit 5 mg/Tag, Steigerung bis maximal 20 mg/Tag). Ab Woche 4 (HAROSA I) bzw. Woche 3 (HAROSA II) wurde die zuvor erreichte Dosis unverändert fortgeführt.

Die Studien HAROSA I und HAROSA II zeigten einen statistisch signifikanten Kurzeffekt auf den primären Endpunkt „Veränderung des ESS-Scores von Baseline zu Woche 12“ sowie auf die sekundären Endpunkte CGI-C und PGOE. Die ESS-Veränderung mit einer Differenz von 2,6 bis 2,8 Punkten zwischen Placebo und Pitolisant war marginal, klinisch relevant ist eine Veränderung ≥ 3 Punkte. Die sekundären Endpunkte CGI-C und PGOE wurden ebenfalls in beiden Studien signifikant beeinflusst. Detaillierte Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Endpunkte Wirksamkeit

STUDIEN HAROSA I UND HAROSA II				
	HAROSA I		HAROSA II	
	Pitolisant (n = 183)	Placebo (n = 61)	Pitolisant (n = 201)	Placebo (n = 67)
Veränderung ESS (DB-LOCF)*, MW ± SD	-5,5 ± 4,4	-2,7 ± 5,9	-6,3 ± 4,5	-3,6 ± 5,5
Differenz zu Placebo, LSM (95 % CI) p-Wert	-2,6 (-3,9 bis -1,4) < 0,001		-2,8 (-4,0 bis -1,5) < 0,001	
Patienten mit ESS ≤ 10 (NRI) in Woche 12	62 %	44 %	64 %	43 %
RR (95 % CI) p-Wert	1,42 (1,05-1,92) 0,0083		1,44 (1,08-1,92) 0,0024	
Patienten mit Verbesserung im CGI-C (NRI)**	74 %	51 %	80 %	54 %
RR (95 % CI) p-Wert	1,45 (1,12-1,89) 0,0009		1,48 (1,17-1,87) < 0,0001	
Patienten mit Verbesserung im PGOE (NRI)**	73 %	54 %	82 %	58 %
RR (95 % CI) p-Wert	1,34 (1,05-1,72) 0,0068		1,40 (1,13-1,74) 0,0001	

CGI-C: Clinical Global Impression of Change (Bewertung der Symptome durch den Untersucher); CI: Konfidenzintervall; DB-LOCF: Database with Last Observation Carried Forward; ESS: Epworth Sleepiness Scale, ESS Response definiert ≤ 10 Punkte oder Verbesserung ≥ 3 Punkte; LSM: Least Squares Mean; MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder Imputation; PGOE: Patient's Global Opinion of Efficacy (Selbsteinschätzung des Patienten zu Symptomen); RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

*Baseline zu Woche 12

**umfasst sehr deutliche, deutliche und minimale Besserungen (CGI-C) bzw. ausgeprägte, moderate oder minimale Effekte (PGOE) von Baseline zu Woche 12

UE traten in beiden Studien unter Pitolisant numerisch gehäuft auf (HAROSA I: 47 % vs. 33 %; HAROSA II: 30 % vs. 25 %). Das häufigste UE war Schlaflosigkeit (HAROSA I: 10 % vs. 3 %; HAROSA II: 6 % vs. 3 %). Weitere unter Pitolisant numerisch gehäuft auftretende UE betrafen abdominale Beschwerden, Angst und QT-Verlängerungen (Häufigkeit < 2 %). Schwerwiegende

UE traten lediglich im Pitolisant-Arm der Studie HAROSA II auf (eine QT-Verlängerung, die zum Studienabbruch führte, sowie ein Herz-Kreislaufversagen mit tödlichem Ausgang). Belastbare Daten zur längerfristigen Sicherheit (> 12 Wochen) liegen nicht vor. Im Detail sind die Daten zu den Sicherheitsendpunkten Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Endpunkte Sicherheit

STUDIEN HAROSA I UND HAROSA II						
	HAROSA I			HAROSA II		
	Pitolisant (n = 183)	Placebo (n = 61)	p-Wert	Pitolisant (n = 201)	Placebo (n = 67)	p-Wert
behandlungsbedingtes UE n (%)	49 (26,8)	12 (19,7)	0,256	48 (24,0)	13 (19,4)	0,377
Veränderung Beck Depression Inventory Score (13-item) MW ± SD	-1,2 ± 2,4	-1,2 ± 2,0	0,516	-1,0 (2,7)	-0,9 (3,2)	0,960
Blutdruckveränderung (systolisch) MW ± SD	-0,6 ± 10,1	-1,8 ± 10,1	0,704	-0,7 (11,6)	1,3 (9,3)	0,313
Blutdruckveränderung (diastolisch) MW ± SD	-0,4 ± 7,3	0,6 ± 9,0	0,228	-0,2 (7,5)	0,2 (5,9)	0,622
Veränderung Herzfrequenz MW ± SD	-0,9 ± 9,6	-1,4 ± 9,1	0,845	-0,3 (9,7)	0,3 (8,4)	0,725

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis

Literatur: 7–10

NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C)
- Stillzeit

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Pitolisant sollte bei Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidgedanken, mit Vorsicht angewendet werden. Bei mit Pitolisant behandelten Patientinnen und Patienten mit psychiatrischer Vorgeschichte wurden Suizidgedanken berichtet.
- Im Zusammenhang mit der Anwendung von Pitolisant wurde über Magenerkrankungen berichtet; daher sollte das Arzneimittel bei Patientinnen und Patienten mit säurebedingten Magenerkrankungen oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie z. B. Kortikosteroiden oder NSAR vorsichtig angewendet werden.
- Pitolisant sollte bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden.

Im Falle einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts sollte die Behandlung durch die Ärztin/den Arzt erneut beurteilt werden.

➤ Patientinnen und Patienten mit Herzerkrankungen, Hypertonie oder einem Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche die QT-Zeit verlängern oder die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen (z. B. Haloperidol, Risperidon, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Lorazepam, Sildenafil), sollten bei einer Behandlung mit Pitolisant sorgfältig überwacht werden.

➤ In klinischen Studien wurde bei einem epileptischen Patienten eine Verschlimmerung der Epilepsie berichtet. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Epilepsie ist Vorsicht geboten.

➤ Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens bis 21 Tage nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Pitolisant kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet.

WECHSELWIRKUNGEN

➤ Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva mit Histamin-H1-rezeptorantagonistischer Wirkung (z. B. Imipramin, Clomipramin, Mirtazapin) können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen, da sie möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das aufgrund der Behandlung im Gehirn ausgeschüttet wird, aufheben. Es sollte eine Alternative angewendet werden.

➤ Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten), die die Blut-Hirn-Schranke überwinden (z. B. Pheniraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Promethazin, Mepyramin, Doxylamin), können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen. Es sollte eine Alternative angewendet werden.

➤ Bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) ist Vorsicht geboten.

NEBENWIRKUNGEN

sehr häufig ≥ 1/10	Kopfschmerzen
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Schlaflosigkeit (alle Arten), Angststörungen, Schlafstörungen, Vertigo, Hypertonie, Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerz und -beschwerden, Durchfall, Schmerzen und Unwohlsein
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Herpes zoster, virale Infektion der oberen Atemwege, Alaninaminotransferase erhöht, Cholesterinspiegel im Blut erhöht, Blutdruck erhöht, Triglyceride im Blut erhöht, Leberenzyme erhöht, Transaminasen erhöht, Alkoholintoleranz, gesteigerter Appetit, Hypoglykämie, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Verwirrheitszustand, depressive Verstimmungen und Störungen, Angst, Reizbarkeit, Nervosität, Libidostörungen, Panikreaktionen, Entzugserscheinungen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Schwindelgefühl, Dysgeusie, psychomotorische Hyperaktivität, Migräne, Schlaf lähmung, Hypotonie, trockenes Auge, Photopsie, Tinnitus, atrioventrikulärer Block ersten Grades, Herzklopfen, Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen im Elektrokardiogramm, QT verlängert, Herzfrequenz erhöht, Hitzewallungen, Gähnen, Husten, nächtliche Dyspnoe, Obstipation, Mundtrockenheit, Enterokolitis, Stuhl verfärbt, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Atemgeruch, Flatulenz, rektale Blutung, Speichelhypersekretion, Ausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem, kalter Schweiß, nächtliche Schweißausbrüche, Dermatitis solaris, Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Arthralgie, Tendonitis, Pollakisurie, Asthenie, Pyrexia, Durst

HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

Ältere Patienten	Zur Anwendung bei älteren Patientinnen und Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis gemäß des individuellen Ansprechens und der individuellen Verträglichkeit der Patientin/des Patienten angepasst werden. Bei älteren Menschen wurde häufiger über Schlaflosigkeit berichtet. Die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patientinnen und Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) sollte die Titrationsdauer mit den Dosissteigerungsschritten nach Behandlungsbeginn zwei Wochen statt eine Woche betragen; der Grund dafür sind die erwartete längere Halbwertszeit und höhere Exposition. Eine Dosisanpassung kann bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung je nach individuellem Ansprechen und individueller Verträglichkeit in Betracht gezogen werden. Pitolisant darf bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung während der Schwangerschaft und des Stillens.

Literatur: 1

Hinweis: Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) ¹	Dosis (mg/Tag) ^{2,3}	Kosten pro Jahr (Euro) ⁴
Pitolisant	Ozawade® 4,5 mg, 18 mg Filmtabletten	18 ⁵	4,5 ⁶	3092,04 ⁹
			9 ⁷	6184,07 ⁹
			18 ⁸	3016,04
Solriamfetol	Sunosi® 75 mg, 150 mg Filmtabletten	75 ⁵	37,5	1352,91 ⁹
			75	2705,82 ⁹
			150	3560,84 ⁹

Stand Lauertaxe: 15.01.2024

¹ nach GKV-Arzneimittelindex (11); ² Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ³ Dosierung je nach individuellem Ansprechen/Verträglichkeit beginnend mit der niedrigsten Dosierung; ⁴ Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵ oral; ⁶ entspricht 4,45 mg Pitolisant; ⁷ entspricht 8,9 mg Pitolisant; ⁸ entspricht 17,8 mg Pitolisant; ⁹ preisgünstiger Import.

Hinweis: Weitere Angaben zu Dosierungen sowie der jeweiligen zugelassenen Indikation sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

LITERATUR

1. bioprojet pharma: Fachinformation "Ozawade® 4,5 mg/18 mg Filmtabletten". Stand: Juli 2021.
2. bioprojet pharma: Fachinformation "Wakix® 4,5 mg/18 mg Filmtabletten". Stand: März 2023.
3. Randerath W, Verbraecken J, de Raaff CAL et al.: European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. Eur Respir Rev 2021; 30.
4. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and obesity hypoventilation syndrome in over 16s: summary of NICE guidance. BMJ 2022; 376: 0619.
5. Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pitolisant (Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie) vom 21. April 2022: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>. Letzter Zugriff: 5. Januar 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pitolisant (Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe, nach Vortherapie): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8441/2022-04-21_AM-RL-XII_Pitolisant_D-740_TrG.pdf (letzter Zugriff: 5. Januar 2024) Berlin, 21. April 2022.
7. EMA: Pitolisant: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozawade-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 5. Januar 2024). Stand: 20. Mai 2021.
8. Pepin JL, Georgiev O, Tiholov R et al.: Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. Chest 2021; 159: 1598-1609.
9. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M et al.: Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 1135-1145.

10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Pitolisant, Nr. 1275, A21-140, Version 1.0: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Pitolisant/Pitolisant-EB.pdf (letzter Zugriff: 5. Januar 2024). Berlin, 22. Februar 2022.

11. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2024. Berlin: BfArM, 2023.



MEHR FÜR IHRE PRAXIS

www.kbv.de

➤ PraxisWissen ➤ PraxisWissenSpezial

Themenhefte für
Ihren Praxisalltag

Abrufbar unter:
www.kbv.de/838223
Kostenfrei bestellen:
versand@kbv.de



➤ PraxisInfo ➤ PraxisInfoSpezial

Themenpapiere mit
Informationen für
Ihre Praxis

Abrufbar unter:
www.kbv.de/605808



➤ PraxisNachrichten

Der wöchentliche Newsletter
per E-Mail oder App

Abonnieren unter:
www.kbv.de/PraxisNachrichten
www.kbv.de/kbv2go

IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de, www.kbv.de

Stand: 22.12.2023

Fotos: © iStock: kate_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

ALLE AUSGABEN ONLINE
SOWIE INFORMATIONEN
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:
www.wirkstoff-aktuell.de