

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Wakix 4,5 mg filmdragerade tabletter

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Wakix 4,5 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 4,45 mg pitolisant.

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 20 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett

Wakix 4,5 mg filmdragerade tabletter

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

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Wakix är avsett för vuxna för behandling av narkolepsi, med eller utan kataplexi (se även avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av sömnstörningar.

Dosering

Wakix ska användas vid lägsta effektiva dos, beroende på individuellt patientsvar och tolerans, enligt ett upptitreringsschema, utan att överskrida dosen 36 mg/dag:

- Vecka 1: initial dos på 9 mg (två 4,5 mg-tabletter) per dag.
- Vecka 2: dosen kan ökas till 18 mg (en 18 mg-tablett) per dag eller minskas till 4,5 mg (en 4,5 mg-tablett) per dag.
- Vecka 3: dosen kan ökas till 36 mg (två 18 mg-tabletter) per dag.

Dosen kan när som helst minskas (ned till 4,5 mg per dag) eller ökas (upp till 36 mg per dag) enligt läkarens bedömning och beroende på effekten hos patienten.

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

Bibehållen effekt

Då långsiktiga effektdata är begränsade (se avsnitt 5.1) bör den fortsatta effekten av behandlingen regelbundet utvärderas av läkaren.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns begränsat med data gällande äldre patienter. Därför ska doseringen justeras utifrån deras njur- och leverstatus.

Nedsatt njurfunktion

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

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 allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Ingen doseringsjustering krävs hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av pitolisant för barn i åldrarna 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Långsamma metaboliserare

I jämförelse med snabba CYP2D6metaboliserare observeras högre systemisk exponering (upp till 3 gånger) hos långsamma CYP2D6metaboliserare. Detta bör tas hänsyn till vid dosökning under upptitreringen.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Psykiska störningar

Pitolisant ska administreras med försiktighet till patienter med psykiska sjukdomar i anamnesen, t.ex. svår ångest eller allvarlig depression med risk för självmordstankar.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

Magtarmkanalen

Reaktioner i magtarmkanalen har rapporterats med pitolisant, och därför ska det administreras med försiktighet till patienter med syrelaterade sjukdomar i magtarmkanalen (se avsnitt 4.8) eller vid samtidigt administrering med läkemedel som irriterar magtarmkanalen, till exempel kortikosteroider eller NSAID.

Nutrition

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

Hjärtat

I två dedikerade QT-studier gav supratherapeutiska doser av pitolisant (3-6 gånger den terapeutiska dosen, dvs. 108 mg till 216 mg) upphov till mild till måttlig förlängning av QTc-intervallet (10-13 ms). I kliniska prövningar har inga specifika signaler rörande säkerhet för hjärtat identifierats vid terapeutiska doser av pitolisant. Inte desto mindre ska patienter med hjärtsjukdom som samtidigt medicineras med andra QT-förlängande läkemedel eller läkemedel som är kända för att öka risken för repolariseringssjukdomar, 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 noga (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 effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst upp till 21 dagar efter avslutad behandling (baserat på pitolisants/metaboliternas halveringstid). Pitolisant kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Därför ska ett alternativt effektivt preventivmedel användas om en kvinnlig patient använder ett hormonellt preventivmedel (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Läkemedelsinteraktioner

Kombination av pitolisant med substrat av CYP3A4 och som har snäv terapeutisk marginal bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Rebound-effekt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antidepressiva medel

Tri- eller tetracykliska antidepressiva medel (t.ex. imipramin, klomipramin, mirtazapin) kan försämra effekten av pitolisant då de uppvisar histamin H1-receptorantagonistaktivitet och eventuellt förhindrar effekten av endogent histamin som frisätts i hjärnan av behandlingen.

Antihistaminer

Antihistaminer (H1-receptorantagonister) som passerar den hemato-encefaliska barriären (t.ex. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenydramin, prometazin, mepyramin) kan försämra effekten av pitolisant.

QT-förlängande substanser eller substanser som är kända för att öka risken för repolariseringssjukdomar

Kombination med pitolisant ska ske under noggrann övervakning (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Läkemedel som påverkar metaboliseringen av pitolisant

- Enzyminducerare

Samtidig administrering av pitolisant med rifampicin i multipla doser minskar signifikant pitolisants genomsnittliga C_{max} och AUC-kvot med cirka 39 % respektive 50 %. Därför ska samtidig administrering av pitolisant med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) göras med försiktighet. Försiktighet ska iakttas med Johannesört (*Hypericum Perforatum*), på grund av dess starka CYP3A4-inducerande effekt, när det tas samtidigt med pitolisant. Klinisk övervakning ska ske när de båda aktiva substanserna kombineras, och eventuellt bör dosjustering göras under kombinationen samt en vecka efter behandlingen med induceraren. I en klinisk flerdosstudie minskade kombinationen av pitolisant med probenecid AUC för pitolisant med cirka 34 %.

- CYP2D6-hämmare

Samtidig administrering av pitolisant med paroxetin ökar signifikant pitolisants genomsnittliga C_{max} och AUC_{0-72h}-kvot med cirka 47 % respektive 105 %. 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) ske med försiktighet. En doseringsjustering under kombinationen kan eventuellt övervägas.

Läkemedel som pitolisant kan påverka metaboliseringen av

- CYP3A4- och CYP2B6-substrat

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. Det finns inga kliniska data om storleksordningen på denna interaktion. Därför bör kombination av pitolisant med substrat av CYP3A4 och som har en snäv terapeutisk marginal (t.ex. immunsuppressanter, docetaxel, kinashämmare, cisaprid, pimoizid, halofantrin) undvikas (se avsnitt 4.4). Med andra substrat av CYP3A4, CYP2B6 (t.ex. efavirenz, bupropion), CYP2C (t.ex. repaglinid, fenytoin, warfarin), P-gp (t.ex. dabigatran, digoxin) och UGT (t.ex. morfin, paracetamol, irinotecan) bör försiktighet iakttas med klinisk övervakning av deras effekt.

Med orala preventivmedel bör kombination med pitolisant undvikas och ytterligare en tillförlitlig preventivmedelsmetod användas.

- Substrat av OCT1

Pitolisant har mer än 50 % hämning av OCT1 (organisk katjontransportör 1) vid 1,33 μM , extrapolerad IC₅₀ av pitolisant är 0,795 μM .

Även om den kliniska relevansen av denna effekt inte har fastställts rekommenderas försiktighet när pitolisant administreras med ett substrat av OCT1 (t.ex. metformin (biguanider)) (se avsnitt 5.2).

Kombinationen av pitolisant med modafinil eller natriumoxybat, vanliga behandlingar för narkolepsi, har utvärderats på friska frivilliga vid terapeutiska doser. Ingen kliniskt relevant farmakokinetiska läkemedelsinteraktion kunde beläggas med vare sig modafinil eller natriumoxybat.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i ytterligare minst 21 dagar efter avslutad behandling (baserat på pitolisants/metaboliternas halveringstid). Pitolisant/metaboliter kan minska effekten av hormonella preventivmedel. Därför ska ett alternativt effektivt preventivmedel användas om kvinnan använder ett hormonellt preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av pitolisant på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, inklusive teratogenicitet. Hos råttor har pitolisant/metaboliter visat sig passera genom placenta (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 att pitolisant/metaboliter utsöndras i mjölk. Därför är amning kontraindicerat under behandling med pitolisant (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på sädesvätskeparametrarna, utan signifikant påverkan på hanars reproduktionsförmåga, och minskning av procentandelen levande foster hos behandlade honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter med onormala nivåer av sömnhet som tar pitolisant bör informeras om att deras normala vakenhetsnivå kanske inte återkommer. Patienter med omfattande sömnhet dagtid, inklusive de som tar pitolisant, bör ofta utvärderas på nytt för deras sömnhetsgrad och, om så är lämpligt, rekommenderas att undvika att framföra fordon eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats med pitolisant var sömnlöshet (8,4 %), huvudvärk (7,7 %), illamående (4,8 %), ångest (2,1 %), irritation (1,8 %), yrsel (1,4 %), depression (1,3 %), skakningar (1,2 %), sömnstörningar (1,1 %), trötthet (1,1 %), kräkningar (1,0 %), vertigo (1,0 %), dyspepsi (1,0 %), viktökning (0,9 %), smärta i den övre delen av buken (0,9 %). De allvarligaste biverkningarna är onormal viktminskning (0,09 %) och spontan abort (0,09 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har rapporterats för pitolisant under kliniska studier som omfattat över 1094 patienter med narkolepsi och andra indikationer och anges nedan enligt MedDRA rekommenderade termer efter systemorganklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),

mycket sällsynta (<1/10 000). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad:

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Metabolism och nutrition		Nedsatt aptit Ökad aptit Vätskeretention	Anorexi Hyperfagi Aptitstörningar
Psykiska störningar	Sömlöshet Ångest Irritation Depression Sömnstörningar	Upprördhet Hallucinationer Hallucinationer, visuella, hörbara Affektlabilitet Onormala drömmar Sömnproblem Initial sömlöshet Avbruten sömn Tidigt uppvaknande Nervositet Spänning Apati Mardrömmar Rastlöshet Panikattack Minskad sexlust Ökad sexlust	Onormalt beteende Förvirring Nedstämdhet Retbarhet Tvångstankar Dysfori Hypnopompisk hallucination Symptom på depression Hypnagog hallucination Psykisk funktionsnedsättning
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Skakningar	Dyskinesi Balansstörningar Kataplexi Uppmärksamhetsstörning Dystoni On-off-fenomen Hypersomni Migrän Psykomotorisk hyperaktivitet Restless legs Sömlöshet Epilepsi Bradykinesi Parestesi	Medvetlöshet Spänningshuvudvärk Försämrad minnesförmåga Dålig sömnkvalitet
Ögon		Minskad synskärpa Blefarospasm	
Öron	Svindel	Tinnitus	
Hjärtat		Extrasystole Bradykardi	
Blodkärl		Hypertoni Hypotoni Värmevallningar	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Gäspningar	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar Dyspepsi	Muntorrhet Buksmärta Diarré Obehag i buken	Utspänd buk Dysfagi Väderspänningar Odynofagi

		Smärta i övre delen av buken Förstoppning Gastroesofageal reflux Gastrit Gastrointestinal smärta Hyperaciditet Oral parestesi Magbesvär	Enterokolit
Hud och subkutan vävnad		Erytem Klåda Hudutslag Hyperhidros Svettning	Toxiska hudutslag Ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Ryggont Muskelstelhet Muskelsvaghet Muskuloskeletal smärta Myalgi Smärta i extremiteterna	Nackont Muskuloskeletal bröstsmärta
Njurar och urinvägar		Pollakiuri	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Spontan abort
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Metrorragi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Asteni Bröstsmärta Känna sig onormal Sjukdomskänsla Ödem Perifert ödem	Smärta Nattliga svettningar Tyngdkänsla
Undersökningar		Viktökning Viktninskning Förhöjda leverenzymvärden	Förhöjt kreatinfosfokinas
		Förlängt QT på EKG Ökad hjärtfrekvens Förhöjt gammaglutamyltransferas	Onormalt allmäntillstånd Repolariseringsavvikelse på EKG Inverterad T-våg på EKG

Beskrivning av utvalda biverkningar

Huvudvärk och sömnlöshet

Under kliniska studier har episoder av huvudvärk och sömnlöshet rapporterats (7,7 % till 8,4 %). De flesta av dessa biverkningar var milda till måttliga. Om symptomen blir bestående bör en minskad daglig dos eller utsättande övervägas.

Störningar i magtarmkanalen

Störningar i magtarmkanalen orsakade av hyperaciditet har rapporterats under kliniska studier av 3,5 % av de patienter som fått pitolisant. Dessa effekter var oftast milda till måttliga. Om de blir bestående kan korrigerande behandling med protonpumpshämmare sättas in.

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

Symptom på överdosering av Wakix kan innefatta huvudvärk, sömnlöshet, irritation, 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 kraftfull, oralt aktiv histamin H3-receptorantagonist/inverterad agonist som, genom att blockera histaminautoreceptorer, förbättrar aktiviteten av histaminergiska neuron i hjärnan, ett större oppvakningssystem med bred projektion till hela hjärnan. Pitolisant modererar också diverse neurotransmittersystem och ökar acetylkolin-, noradrenalin- och dopaminfrisättningen i hjärnan. Ökning av dopaminfrisättningen i striatalkomplexet, inklusive nucleus accumbens, har dock inte belagts för pitolisant.

Farmakodynamiska effekter

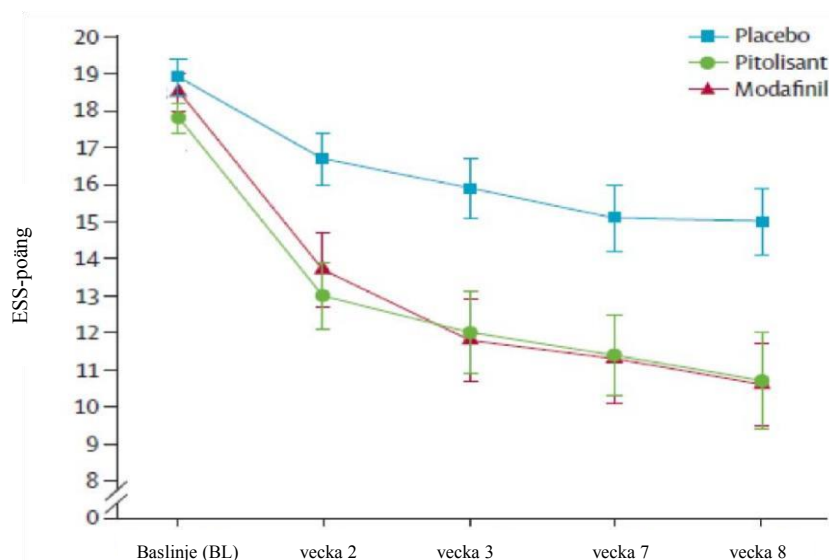
Hos patienter med narkolepsi, med eller utan kataplexi, förbättrar pitolisant vakenhetsnivån och -varaktigheten samt alerthet dagtid, utvärderat med objektiva mätningar av förmågan att hålla sig vaken (t.ex. Maintenance of Wakefulness Test (Test av förmågan att hålla sig vaken, MWT)) och uppmärksamhet (t.ex. Sustained Attention to Response Task (Bibehållen uppmärksamhet på svarsuppgift, SART)).

Klinisk effekt och säkerhet

Narkolepsi (med eller utan kataplexi) är ett kroniskt tillstånd. Effekten av pitolisant upp till 36 mg en gång per dag för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi har fastställts i två 8-veckors multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade huvudprövningar med parallella grupper (Harmony I och Harmony CTP). Harmony Ibis, en studie med liknande uppläggning begränsades till 18 mg en gång om dagen. Hittills finns det begränsade data från en studie med öppen etikett på långsiktseffektivitet av Wakix för denna indikation.

Pivotstudien (Harmony 1), dubbelblind, randomiserad, parallellgruppsstudie kontra placebo och modafinil (400 mg/dag) med flexibel dosanpassning, omfattade 94 patienter (31 patienter som behandlades med pitolisant, 30 med placebo och 33 med modafinil). Doseringen inleddes med 9 mg en gång om dagen och ökades, beroende på effektrepsons och tolerans, till 18 mg eller 36 mg en gång per dag per 1-veckasintervall. De flesta patienterna (60 %) nådde doseringen 36 mg en gång per dag. För att utvärdera effekten av pitolisant på överdriven sömnhet dagtid (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) användes Epworth Sleepiness Scale (ESS)-poäng som primärt effektkriterium. Resultaten med pitolisant var signifikant överlägsna placebogruppens (genomsnittlig differens: -3,33; 95 % KI [-5,83 till -0,83]; $p < 0,05$), men skiljde sig inte signifikant från resultaten för modafinilgruppen (genomsnittlig differens: 0,12; 95 % KI [-2,5 till 2,7]). Uppvakningseffekten av de båda aktiva substanserna fastställdes med liknande frekvenser (Figur 1).

Figur 1: Förändringar av Epworth Sleepiness Scale (ESS)-poäng (medelvärde \pm SEM) från baslinjen till vecka 8 i studien Harmony 1



Effekten på Epworth fick stöd i två laborietester av vakenhet och uppmärksamhet (Maintenance of Wakefulness Test (MWT) ($p=0,044$) och Sustained Attention to Response Task (SART) ($p=0,053$, nästan, men inte signifikant)).

Frekvensen av kataplexiattacker hos patienter som uppvisade detta symptom minskade signifikant ($p=0,034$) med pitolisant (-65 %), jämfört med placebo (-10 %). Den dagliga kataplexifrekvensen (geometriska medelvärden) var 0,52 vid baslinjen och 0,18 vid det sista besöket för pitolisant och 0,43 vid baslinjen och 0,39 vid det sista besöket för placebo, med ett frekvensförhållande $rR=0,38$ [0,16 ; 0,93] ($p=0,034$).

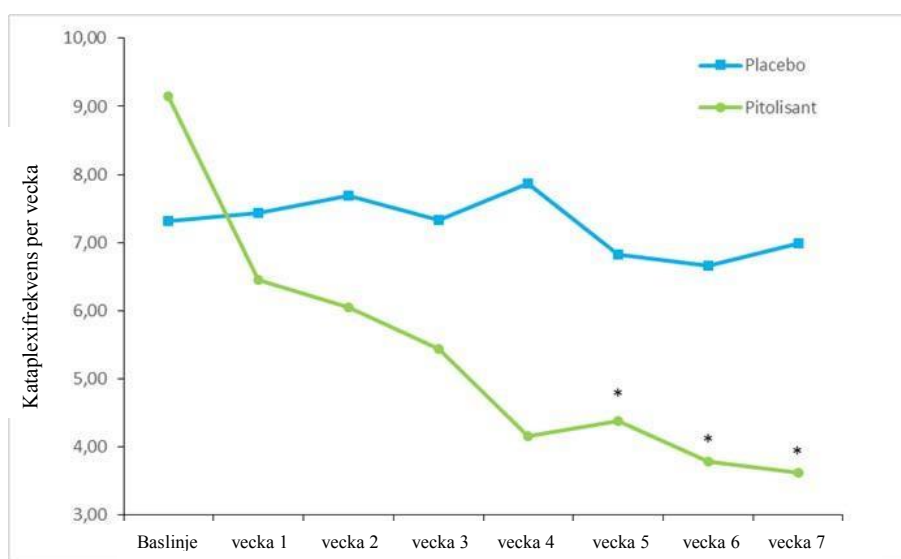
Den andra pivotstudien (Harmony Ibis) omfattade 165 patienter (67 som behandlades med pitolisant, 33 med placebo och 65 med modafinil). Studiens uppläggning liknade studien Harmony I, utom att den maximala dosen av pitolisant som nåddes av 75 % av patienterna var 18 mg en gång om dagen istället för 36 mg som i Harmony I. Eftersom en betydelsefull obalans ledde till att resultaten jämfördes med eller utan klustergruppering av centren, visade den mest konservativa metoden en icke-signifikant minskning av ESS-poängen med pitolisant jämfört med placebo (pitolisant-placebo = -1,94, med $p=0,065$). Resultaten för kataplexifrekvens vid 18 mg en gång om dagen överensstämde inte med resultaten från den första pivotstudien (36 mg en gång om dagen).

Förbättringarna av de två objektiva testerna av vakenhet och uppmärksamhet, MWT och SART, med pitolisant var signifikanta jämfört med placebo ($p=0,009$ respektive $p=0,002$) och icke-signifikanta jämfört med modafinil ($p=0,713$ respektive $p=0,294$).

Harmony CTP, en dubbelblind, randomiserad, stödande studie med parallella grupper av pitolisant kontra placebo, utformades för att fastställa effekten av pitolisant hos patienter med hög frekvens av kataplexi vid narkolepsi. Det primära effektmåttet var förändring av det genomsnittliga antalet kataplexiattacker per vecka mellan de 2 veckorna vid baslinjen och de 4 veckorna av stabil behandlingsperiod vid slutet av studien. 105 narkolepsipatienter med höga frekvenser av kataplexi per vecka vid baslinjen inkluderades (54 patienter behandlades med pitolisant och 51 med placebo). Doseringen inleddes med 4,5 mg en gång om dagen och ökades, beroende på effektrespons och tolerans, till 9 mg, 18 mg eller 36 mg en gång per dag per 1-veckas-intervall. De flesta patienterna (65 %) nådde doseringen 36 mg en gång per dag.

På det primära effektmåttet, veckofrekvens av kataplexiepisoder (WRC), var resultaten för pitolisant signifikant överlägsna resultaten för placebogruppen ($p < 0,0001$), med en progressiv 64 % minskning från baslinjen till slutet av behandlingen (Figur 2). Vid baslinjen var det geometriska medelvärdet WRC 7,31 (median=6,5 [4,5; 12]) och 9,15 (median=8,5 [5,5; 15,5]) i placebo- respektive pitolisantgrupperna. Under den stabila perioden (till slutet av behandlingen) minskade det geometriska medelvärdet WRC till 6,79 (median=6 [3; 15]) och 3,28 (median=3 [1,3; 6]) i placebo- respektive pitolisantgrupperna hos patienter som hade upplevt minst en episod av kataplexi. Observerad WRC i pitolisantgruppen var cirka hälften av WRC i placebogruppen: effektstorleken för pitolisant jämfört med placebo sammanfattades av frekvensförhållandet $rR(Pt/Pb)$, $rR=0,512$; 95 % KI [0,435 till 0,603]; $p < 0,0001$). Effektstorleken för pitolisant jämfört med placebo baserat på en modell för WRC baserat på BOCF med centrum som en fast effekt var 0,581, 95 % KI [0,493 till 0,686]; $p < 0,0001$.

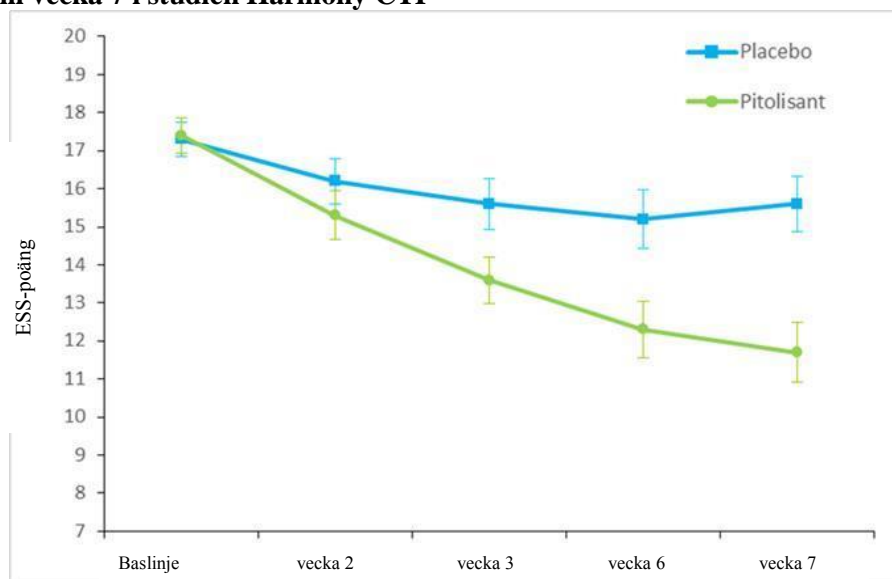
Figur 2: Förändringar av antalet kataplexiepisoder per vecka (geometriskt medelvärde) från baslinjen till vecka 7 i studien Harmony CTP



* $p < 0,0001$ vs placebo

Effekten av pitolisant på EDS bedömdes också denna population med ESS-poäng. I pitolisantgruppen minskade ESS signifikant mellan baslinjen och slutet av behandlingen jämfört med placebo, med en observerad genomsnittlig förändring på $-1,9 \pm 4,3$ och $-5,4 \pm 4,3$ (medelvärde \pm SD) för placebo respektive pitolisant, ($p < 0,0001$) (Figur 3). Denna effekt på EDS bekräftades med resultaten av Maintenance of Wakefulness Test (MWT). Det geometriska medelvärdet för förhållandena ($MWT_{Slutlig}/MWT_{Baslinje}$) var 1,8 (95 % KI 1,19; 2,71, $p=0,005$). MWT-värdet i pitolisantgruppen var 80 % högre än i placebogruppen.

Figur 3: Förändringar av Epworth Sleepiness Scale (ESS)-poäng (medelvärde ± SEM) från baslinjen till vecka 7 i studien Harmony CTP



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Wakix för en eller flera undergrupper i den pediatrika populationen med narkolepsi med eller utan kataplexi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Exponering 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 varaktighet av upp till 28 dagar.

Absorbering

Pitolisant absorberas väl och snabbt. Högsta plasmakoncentration nås cirka 3 timmar efter administreringen.

Distribution

Pitolisant uttrycker hög serumproteinbindning (>90 %) och uppvisar ungefär lika fördelning mellan röda blodkroppar och plasma.

Metabolism

Metaboliseringen av pitolisant i människor är helt karakteriserad. De främsta icke-konjugerade metaboliterna är hydroxylerade derivat i flera positioner och klivna former av pitolisant som leder till en inaktiv huvudsaklig karboxylsyremetabolit som förekommer i urin och serum. Den bildas under verkan av CYP3A4 och CYP2D6. Flera konjugerade metaboliter har identifierats. De främsta (inaktiva) är två glycinoknjugat av syrametaboliten av pitolisant samt en glukuronid av en ketonmetabolit av monohydroxidesaturerat pitolisant.

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

Pitolisant inducerar CYP3A4, CYP1A2 och CYP2B6 *in vitro*. Kliniskt relevanta interaktioner förväntas med CYP3A4- och CYP2B6-substrat samt, genom extrapolering, UGTs-, CYP2C- och P-gp-substrat (se avsnitt 4.5).

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 visar mer än 50 % hämmande av OKT1 (organisk katjontransportör 1) 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. Efter upprepade administreringar uppnåddes steady state efter 5-6 dagars administrering och ledde till en förhöjd serumnivå runt 100 %. Den interindividuella variabiliteten är ganska hög, vissa frivilliga försökspersoner uppvisade ytterligt hög profil (utan toleransproblem).

Eliminering sker i huvudsak via urinen (cirka 63 %) via en inaktiva icke-konjugerad metabolit (BP2.951) och en glyckonjugerad metabolit. 25 % av dosen utsöndras via utandningsluften och en liten andel (<3 %) återfinns i avföringen, där mängden pitolisant eller BP2.951 var försumbar.

Linjäritet/icke-linjäritet

När pitolisantdosen fördubblades från 27 till 54 mg ökade AUC_{0-∞} med cirka 2,3.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Hos patienter i åldrarna 68 till 80 år är farmakokinetiken för pitolisant inte annorlunda än hos yngre patienter (18 till 45 år). Över 80 års ålder uppvisar kinetiken en viss variation utan klinisk signifikans. Det finns begränsat med data tillgänglig för äldre. Därför ska doseringen justeras utifrån deras njur- och leverstatus (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (stadium 2 till 4 enligt den internationella klassificeringen av kronisk njursjukdom, dvs. kreatininclearance mellan 15 and 89 ml/min) tenderade C_{max} och AUC att öka med en faktor 2,5 utan effekt på halveringstiden (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) fanns det inga signifikanta förändringar av farmakokinetiken jämfört med normala friska frivilliga försökspersoner. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) ökade AUC med faktor 2,4 samtidigt som halveringstiden fördubblades (se avsnitt 4.2) Farmakokinetiken för pitolisant efter upprepad administrering till patienter med nedsatt leverfunktion har ännu inte utvärderats.

Dåliga metaboliserare av CYP2D6

Exponeringen för pitolisant var högre hos dåliga metaboliserare av CYP2D6 efter en engångsdos och vid steady state; C_{max} och AUC_(0-tau) var cirka 2,7 och 3,2 gånger högre dag 1 och 2,1 och 2,4 gånger högre dag 7. Halveringstiden för pitolisant i serum var längre hos dåliga metaboliserare av CYP2D6 än hos omfattande metaboliserare.

Etniska skillnader

Effekten av etniska skillnader på metabolismen av pitolisant har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Efter 1 månad på möss, 6 månader på råttor och 9 månader på apor var nivåerna för inga biverkningar (NOAEL) 75, 30 respektive 12 mg/kg/dag oralt, vilket gav säkerhetsmarginaler på 9, 1 respektive 0,4 jämfört med läkemedelsexponeringen vid terapeutisk dos till människor. Hos råttor inträffade övergående reversibla krampanfallsepisoder vid T_{max} som kanske kan 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 den högsta doserna. Vid de högsta doserna registrerades inga histopatologiska förändringar hos apor och råttor uppvisade vissa begränsade histopatologiska förändringar i vissa organ (lever, tolvfingertarm, thymus, binjure och lunga).

Pitolisant var varken gentoxiskt eller karcinogent.

Teratogen effekt av pitolisant observerades vid maternellt toxiska doser (säkerhetsmarginaler för teratogenicitet <1 hos råttor och kaniner). Vid höga doser inducerade pitolisant morfologiska abnormiteter i sperma och minskad rörlighet utan någon signifikant effekt på fertilitetsindex för hanråttor och minskade procentandelen levande embryon samt ökade förlusten efter implantation hos honråttor (säkerhetsmarginal 1). Det orsakade en fördröjning i postnatal utveckling (säkerhetsmarginal 1).

Hos råttor har pitolisant/metaboliter visat sig passera genom placenta.

Juvenila toxicitetsstudier på råttor visade att administrering av pitolisant vid 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.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon typ A
Talk
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Dragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Wakix 4,5 mg tablett

3 år

Wakix 18 mg tablett

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyetylen med hög densitet (HDPE) med ett barnskyddande garantiförslutet skruvlock av polypropen försett med torkmedel (kiselgel).

Burk med 30 filmdragerade tabletter.

Wakix 4,5 mg: Finns i förpackningar om 1 burk med 30 tabletter.

Wakix 18 mg: Finns i förpackningar om 1 burk med 30 tabletter eller i multipack om 90 (3 burkar med 30) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda 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/1/15/1068/001

EU/1/15/1068/002

EU/1/15/1068/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31/03/2016

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

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

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

Receptbelagt läkemedel.

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 offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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.

Om datumen för inlämnande av en periodiska säkerhetsrapport och uppdateringen av en rikshanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): En multicenter, observerande säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts för att dokumentera läkemedelsutnyttjandet av Wakix och samla in information om säkerheten för Wakix vid rutinmässig användning i medicinsk praxis.	Slutrapport: Kvartal 3 2023

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Wakix 4,5 mg filmdragerade tabletter
pitolisant

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

Varje tablett med Wakix 4,5 mg innehåller 5 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 4,45 mg pitolisant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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**

UTG

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/1/15/1068/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER2019

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Wakix 4,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Wakix 4,5 mg filmdragerade tabletter
pitolisant
För oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

UTG

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER2019

BN

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 tabletter

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG - INKLUSIVE BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter
pitolisant

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

Varje tablett med Wakix 18 mg innehåller 20 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

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

UTG

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/1/15/1068/002 30 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER2019

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Wakix 18 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INRE KARTONG PÅ MULTIFÖRPACKNING MED 90 (3 x 30) TABLETTER - INKLUSIVE BLUE BOX

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter
pitolisant

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

Varje tablett med Wakix 18 mg innehåller 20 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

UTG

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/1/15/1068/003 90 filmdragerade tabletter (3 burkar med 30)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER2019

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Wakix 18 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTRE OMSLAG ETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING MED 90 (3 x 30) TABLETTER
OMSLAGEN MED GENOMSKINLIG FOLIE - INKLUSIVE BLUE BOX**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter
pitolisant

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

Varje tablett med Wakix 18 mg innehåller 20 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning: 90 (3 burkar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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

UTG

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/1/15/1068/003 90 filmdragerade tabletter (3 burkar med 30)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER2019

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Wakix 18 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter
pitolisant
För oral användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

UTG

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER2019

BN

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 tabletter

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Wakix 4,5 mg filmdragerade tabletter

Wakix 18 mg filmdragerade tabletter

pitolisant

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

1. Vad Wakix är och vad det används för

Wakix innehåller det aktiva innehållsämnet pitolisant. Det är ett läkemedel som används för att behandla vuxna patienter med narkolepsi, med eller utan kataplexi.

Narkolepsi är ett tillstånd som orsakar stor sömnhet dagtid och en tendens att plötsligt somna i olämpliga situationer (sömnattacker). Kataplexi är en plötslig muskelsvaghet eller förlamning utan medvetlöshet som respons på en plötslig emotionell reaktion, t.ex. ilska, rädsla, glädje, skratt eller överraskning.

Det aktiva innehållsämnet, pitolisant, angriper receptorerna på de celler i hjärnan som är involverade i att stimulera vakenhet. Detta hjälper till att bekämpa sömnhet dagtid och kataplexi och främja vakenhet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Wakix

Ta inte Wakix om du:

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Wakix 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 magsäcken, t.ex. läkemedel mot inflammationer, eftersom reaktioner från magtarmkanalen har rapporterats med Wakix.
- Du lider av fetma eller anorexi, eftersom din kroppsvikt kan förändras (öka eller minska) när du tar Wakix.
- Du har hjärtproblem. Din läkare måste kontrollera detta regelbundet medan du tar Wakix.
- Du har svår epilepsi.

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

Barn och ungdomar

Wakix ska inte tas av barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Wakix

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

Framför allt ska du vara försiktig om du tar Wakix tillsammans med vissa medel mot depression (t.ex. imipramin, klomipramin och mirtazapin) samt vissa läkemedel för behandling av allergiska tillstånd (antihistaminer, t.ex. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenydramin, prometazin, mepyramin).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel: rifampicin (ett antibiotikum), fenytoin, karbamazepin och fenobarbital (används huvudsakligen för att kontrollera krampanfall), kinidin, digoxin (används för att behandla onormal hjärtrytm), paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin (medel mot depression), Johannesört (*Hypericum perforatum*) ett naturläkemedel mot depression, bupropion (ett medel mot depression eller rökavvänjning), kinakalcet (för behandling av sjukdomar i bisköldkörteln), terbinafin (används för att behandla svampinfektioner), metformin, repaglinid (används för att behandla diabetes), docetaxel, irinotecan (används för att behandla cancer), cisaprid (används för att behandla sura uppstötningar), pimozid (används för att behandla vissa mentala störningar), halofantrin (för att behandla malaria), efavirenz (virushämmandeläkemedel för att behandla HIV), morfin, paracetamol (används för att behandla smärta), dabigatran (används för att behandla problem med venerna), warfarin (används för att behandla hjärtsjukdomar), probenecid (används för att behandla gikt och giktartrit). Pitolisant kan användas med modafinil och natriumoxybat.

Wakix kan minska effekten av hormonella preventivmedel och därför måste ett alternativt effektivt preventivmedel användas (se avsnittet "Graviditet").

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 detta läkemedel.

Graviditet

Wakix ska inte användas under graviditet såvida inte läkaren ordinerar det. Det finns inte tillräckligt med information för att avgöra om det finns några särskilda risker som är förknippade med användning av Wakix under graviditet. Om du är kvinna ska du använda preventivmedel under din behandling med Wakix och i ytterligare minst 21 dagar efter avslutad behandling. Eftersom Wakix kan minska effekten av hormonella preventivmedel måste ett alternativt effektivt preventivmedel användas.

Amning

Wakix utsöndras i bröstmjölken hos djur. Patienter som tar Wakix måste sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör vara försiktig med aktiviteter som kräver uppmärksamhet, t.ex. att framföra fordon och använda maskiner. Tala med läkare om du är osäker på om ditt tillstånd har negativ inverkan på din förmåga att köra bil.

3. Hur du tar Wakix

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

Behandlingen inleds normalt med en dos på 9 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.

Det kan ta några dagar innan du märker någon effekt av läkemedlet, och den största effekten uppkommer oftast efter några veckor.

Ändra inte dosen av Wakix 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 Wakix en gång om dagen via munnen, på morgonen i samband med frukost.

Ta inte en dos av Wakix på eftermiddagen, eftersom du då kan få svårt att sova.

Om du har tagit för stor mängd av Wakix

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

Om du har glömt att ta Wakix

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

Om du slutar att ta Wakix

Du bör fortsätta att ta Wakix så länge som läkaren instruerat dig. Sluta inte plötsligt att ta Wakix på egen hand.

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. Kontakta läkare om du noterar några biverkningar.

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

- Svårt att sova, ångest, irritation, nedstämdhet, sömnproblem
- Huvudvärk, en känsla av att det ”snurrar” (yrsel), dålig balans, skakningar
- Illamående, kräkningar, matsmältningsproblem
- Trötthet (utmattning)

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

- Svette
- Minskad eller ökad aptit
- Ödem
- Ryckighet, nervositet, att se eller höra saker som egentligen inte finns
- Växlande känslotillstånd
- Onormala drömmar
- Spänning
- Svårt att somna i början av natten eller mitt i natten eller mot slutet av natten, svårt att fortsätta sova, omfattande sömnhet, sömnlöshet
- Likgiltighetstillstånd med brist på känslor
- Mardrömmar
- Rastlöshet och oförmåga att hålla sig stilla
- Panikreaktion
- Förändrat eller ökat sexintresse
- Plötslig och övergående episod av muskelsvaghet, okontrollerbara muskelryckningar eller rörelser i ena benet
- Uppmärksamhetsstörning
- Migrän
- Epilepsi
- Svaghet
- Rörelsestörning, långsamma kroppsrorelser
- En känsla av att det pirrar, kittlar, sticker eller bränns i huden
- Plötsliga och oförutsägbara faser av rörlighet och orörlighet
- En känsla av att vara ostadig
- Minskad synskärpa, onormala sammandragningar eller ryckningar i ögonlocken
- Att höra ljud när det inte finns några yttre ljud
- Onormala hjärtslag, långsam eller snabb hjärtfrekvens, ökat eller minskat blodtryck, värmevallningar
- Gäspningar
- Muntorrhet
- Diarré, buksmärta, obehagskänsla eller smärta i magen (buken), förstoppning, halsbränna, magsmärta och obehag, inflammation i magsäckens slemhinna (gastrit), hög surhetsgrad i magtarmkanalen
- Klåda, ett hudtillstånd i ansiktet där näsan och kinderna är ovanligt röda, omfattande svettningar
- Ledsmärta, ryggsmärta, muskelstelhet, muskelsvaghet, smärta i muskler och skelett, smärta i tår och fingrar
- Onormal urinering
- Oregelbunden blödning från livmodern
- Förlorad styrka eller extrem trötthet, bröstsmärta, sjukdomskänsla, ödem
- Viktökning, viktminskning, onormala EKG-värden för hjärtat, onormala blodvärden som rör leverfunktionen.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- Minskad aptit, ökad aptit
- Onormalt beteende, förvirringstillstånd, nedstämdhet, lättretlighet, känslomässiga och mentala obehagskänslor, en känsla av att se eller höra saker som egentligen inte finns medan man sover
- Minskad medvetande, spänningshuvudvärk, minnesproblem, dålig sömnkvalitet
- Obehag i buken, svårighet att svälja eller smärta när man sväljer, väderspänningar, inflammation i matsmältningsystemet
- Hudinfektion, onormalt hög känslighet för solljus

- Nacksmärta, bröstsmärta
- Spontan abort
- Smärta, nattliga svettningar, tyngdkänsla
- Höga blodnivåer av enzymet kreatininfosfokinase, onormalt allmäntillstånd, förändrad elektrisk registrering av hjärtat (EKG)

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 Wakix ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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.

Wakix 4,5 mg tablett

Varje tablett innehåller 5 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 4,45 mg pitolisant

Wakix 18 mg tablett

Varje tablett innehåller 20 mg pitolisanthydroklorid, motsvarande 17,8 mg pitolisant

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krosavidon, talk, magnesiumsterat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol 3350.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Wakix 4,5 mg är en vit, rund, dragerad tablett på 3,7 mm, bikonvex och märkt med "5" på ena sidan.
Wakix 18 mg är en vit, rund, dragerad tablett på 7,5 mm, bikonvex och märkt med "20" på ena sidan.

Wakix levereras i en burk med 30 tabletter.

Wakix 4,5 mg: Finns i förpackningar om 1 burk med 30 tabletter.

Wakix 18 mg: Finns i förpackningar om 1 burk med 30 tabletter eller i multipack om 90 (3 burkar med 30) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau

75002 Paris
Frankrike

Tillverkare

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

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

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. QR-kod ska anges URL {EMA:s webbplats med motsvarande produktinformation är ännu inte känd} Du kan också få mer information genom att läsa av nedanstående QR-kod.