

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wakix 4,5 mg Filmtabletten

Wakix 18 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wakix 4,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Pitolisanthydrochlorid, entsprechend 4,45 mg Pitolisant.

Wakix 18 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Pitolisanthydrochlorid, entsprechend 17,8 mg Pitolisant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

Wakix 4,5 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 3,7 mm und der Kennzeichnung „5“ auf einer Seite.

Wakix 18 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 7,5 mm und der Kennzeichnung „20“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Wakix wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (siehe auch Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat.

Dosierung

*Erwachsene*

Wakix sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis, gemäß nachstehendem Dosissteigerungsschema angewendet werden. Eine Dosis von 36 mg/Tag sollte nicht überschritten werden:

- Woche 1: Anfangsdosis von 9 mg (zwei 4,5 mg Tabletten) pro Tag.
- Woche 2: Die Dosis kann auf 18 mg (eine 18 mg Tablette) pro Tag erhöht oder auf 4,5 mg (eine 4,5 mg Tablette) pro Tag verringert werden.
- Woche 3: Die Dosis kann auf 36 mg (zwei 18 mg Tabletten) pro Tag erhöht werden.

Die Dosis kann jederzeit nach Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (auf bis zu 36 mg pro Tag) werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks eingenommen werden.

#### *Aufrechterhaltung der Wirksamkeit*

Da nur begrenzt Daten zur Langzeit-Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte der Arzt regelmäßig überprüfen, ob die Behandlung weiterhin wirksam ist.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis entsprechend der Nieren- und Leberfunktion des Patienten angepasst werden.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Tageshöchstdosis 18 mg betragen.

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) kann die Tagesdosis zwei Wochen nach Beginn der Therapie erhöht werden. Eine Höchstdosis von 18 mg darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pitolisant darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Kinder und Jugendliche*

Wakix sollte je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit gemäß einem Dosissteigerungsschema in der optimalen Dosis angewendet werden, ohne eine Dosis von 36 mg/Tag (18 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg) zu überschreiten.

- Woche 1: Anfangsdosis von 4,5 mg (eine 4,5-mg-Tablette) pro Tag.
- Woche 2: Die Dosis kann auf 9 mg (zwei 4,5-mg-Tabletten) pro Tag erhöht werden.
- Woche 3: Die Dosis kann auf 18 mg (eine 18-mg-Tablette) pro Tag erhöht werden.
- Woche 4: Bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg kann die Dosis auf 36 mg (zwei 18-mg-Tabletten) pro Tag erhöht werden.

Die Dosis kann jederzeit im Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (bis zu 36 mg pro Tag bei Kindern ab einem Gewicht von 40 kg oder 18 mg pro Tag bei Kindern unter einem Gewicht von 40 kg) werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks verabreicht werden.

##### *Schlechte Metabolisierer*

Im Vergleich zu extensiven CYP2D6-Metabolisierern ist bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern eine höhere systemische Exposition (um bis zu dem 3-Fachen) zu beobachten. Im Rahmen der Auftitration sollte diese höhere Exposition bei Dosiserhöhungen berücksichtigt werden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Psychiatrische Erkrankungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung, mit Vorsicht angewendet werden. Bei mit Pitolisant behandelten Patienten mit einer psychiatrischen Vorgeschichte wurden Suizidgedanken gemeldet.

#### Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten, die entweder an einer Nierenfunktionsstörung oder an einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) leiden, mit Vorsicht angewendet werden. Das Dosisschema sollte gemäß Abschnitt 4.2 angepasst werden.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Pitolisant wurde über Magenerkrankungen berichtet; daher sollte das Arzneimittel bei Patienten mit säurebedingten Magenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8) oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder NSAR mit Vorsicht angewendet werden.

#### Ernährungsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts sollte die Behandlung durch den Arzt erneut beurteilt werden.

#### Herzerkrankungen

In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten Pitolisant-Dosen über der therapeutischen Dosierung (das 3- bis 6-Fache der therapeutischen Dosierung, d. h. 108 mg bis 216 mg) zu einer leichten bis mäßigen Verlängerung des QTc-Intervalls (10-13 ms). In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant kein spezifisches Signal zur kardialen Sicherheit ermittelt werden. Trotzdem sollten Patienten mit Erkrankungen des Herzens, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche die QT-Zeit verlängern oder die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen, oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die  $C_{max}$  und die AUC von Pitolisant signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5), sowie Patienten mit schweren Nieren- bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Epilepsie

Bei hohen Dosierungen wurde in Tiermodellen über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde bei einem epileptischen Patienten eine Verschlimmerung der Epilepsie berichtet. Bei Patienten mit schwerer Epilepsie ist Vorsicht geboten.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

### Arzneimittelwechselwirkungen

Die Kombination von Pitolisant und Substraten von CYP3A4 mit einer geringen therapeutischen Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Rebound-Effekt

In klinischen Studien wurde über keinen Rebound-Effekt berichtet. Trotzdem sollte beim Absetzen der Behandlung eine Überwachung erfolgen.

### Drogenmissbrauch

Pitolisant zeigte laut klinischen Daten kein oder ein geringes Missbrauchspotential (spezifische Studie zum Missbrauchspotenzial beim Menschen in Dosen von 36 mg bis 216 mg bei Erwachsenen und beobachtete missbrauchsbedingte Nebenwirkungen in Phase-3-Studien).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Antidepressiva

Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Clomipramin, Mirtazapin) können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen, da sie eine Histamin-H1-rezeptorantagonistische Wirkung aufweisen und möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das aufgrund der Behandlung im Gehirn ausgeschüttet wird, aufheben.

### Antihistaminika

Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten), die die Blut-Hirn-Schranke überwinden (z. B. Pheniraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Promethazin, Mepyramin, doxylamin), können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen.

### Die QT-Zeit verlängernde Stoffe oder Stoffe, die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen

Die Kombination mit Pitolisant sollte nur unter sorgfältiger Überwachung stattfinden (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

*Arzneimittel, die den Metabolismus von Pitolisant beeinträchtigen*

#### - Enzyminduktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Rifampicin in mehrfachen Dosierungen führt zu einer signifikanten Verringerung der mittleren  $C_{max}$  und der AUC von Pitolisant von ca. 39 % bzw. 50 %. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist aufgrund dessen starker CYP3A4-induzierender Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung mit Pitolisant Vorsicht geboten. Wenn beide Wirkstoffe

kombiniert werden, sollte eine klinische Überwachung erfolgen und schließlich während der kombinierten Anwendung und eine Woche nach der Behandlung mit dem Induktor eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

In einer klinischen Studie mit Mehrfachdosierung wurde bei Anwendung einer Kombination aus Pitolisant und Probenecid die AUC von Pitolisant um ca. 34 % reduziert.

#### - CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Paroxetin führt zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-72h}$  von Pitolisant von ca. 47 % bzw. 105 %. Angesichts der 2-fachen Erhöhung der Pitolisant-Exposition ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Chinidin, Terbinafin, Cinacalcet) Vorsicht geboten. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.

*Arzneimittel, deren Metabolismus möglicherweise durch Pitolisant beeinträchtigt wird*

#### - Substrate von CYP3A4 und CYP2B6

*In-vitro*-Daten legen nahe, dass Pitolisant und seine Hauptmetabolite in therapeutischen Konzentrationen möglicherweise CYP3A4 und CYP2B6 und, basierend auf extrapolierten Daten, CYP2C, UGTs und P-gp induziert. Zum Ausmaß dieser Wechselwirkung sind keine klinischen Daten vorhanden. Daher sollte die Kombination von Pitolisant mit CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Immunsuppressiva, Docetaxel, Kinase-Inhibitoren, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei anderen Substraten von CYP3A4, CYP2B6 (z. B. Efavirenz, Bupropion), CYP2C (z. B. Repaglinid, Phenytoin, Warfarin), P-gp (z. B. Dabigatran, Digoxin) und UGT (z. B. Morphin, Paracetamol, Irinotecan) ist Vorsicht und eine klinische Überwachung der jeweiligen Wirksamkeit geboten.

Bei oralen Kontrazeptiva sollte die Kombination mit Pitolisant vermieden und eine zusätzliche zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.

#### - Substrate von OCT1

Pitolisant weist bei einer Konzentration von 1,33  $\mu\text{M}$  eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte  $IC_{50}$  von Pitolisant beträgt 0,795  $\mu\text{M}$ .

Auch wenn die klinische Relevanz dieses Effekts noch nicht erwiesen ist, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und einem Substrat von OCT1 (z. B. Metformin [Biguanide]) Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Die Kombination von Pitolisant mit Modafinil oder Natriumoxybat, welche Standardbehandlungen gegen Narkolepsie sind, wurde bei gesunden Probanden in therapeutischen Dosen untersucht. Weder mit Modafinil noch mit Natriumoxybat wurden klinisch relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant und seine Metabolite können die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Frau hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitt 4.5).

## Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pitolisant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich einer Teratogenität, gezeigt. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Pitolisant bzw. seine Metabolite plazentagängig sind (siehe Abschnitt 5.3).

Pitolisant sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

## Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Daher darf während der Behandlung mit Pitolisant nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

## Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Samenparameter gezeigt, ohne signifikante Auswirkung auf die Reproduktionsleistung der männlichen Tiere. Bei behandelten weiblichen Tieren zeigten die Studien eine Reduzierung des prozentualen Anteils lebender Föten (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pitolisant hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten mit einem abnormen Schläfrigkeitsgrad, die Pitolisant einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sich ihr Wachheitsgrad möglicherweise nicht wieder normalisiert. Bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, einschließlich Patienten, die Pitolisant einnehmen, sollte der Schläfrigkeitsgrad häufig neu bewertet werden und gegebenenfalls sollte diesen Patienten geraten werden, das Führen von Fahrzeugen und andere potenziell gefährliche Aktivitäten zu vermeiden.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten im Zusammenhang mit Pitolisant bei Erwachsenen gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Schlaflosigkeit (8,4 %), Kopfschmerzen (7,7 %), Übelkeit (4,8 %), Angst (2,1 %), Reizbarkeit (1,8 %), Schwindelgefühl (1,4 %), Depressionen (1,3 %), Tremor (1,2 %), Schlafstörungen (1,1 %), Ermüdung (1,1 %), Erbrechen (1,0 %), Vertigo (1,0 %), Dyspepsie (1,0 %), Gewichtszunahme (0,9 %) und Schmerzen im Oberbauch (0,9 %). Die schwerwiegendsten UAW sind abnormaler Gewichtsverlust (0,09 %) und Spontanabort (0,09 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Pitolisant in klinischen Studien gemeldet, in Narkolepsie und mit anderen Indikationen aufgenommen wurden, und sind nachstehend als bevorzugte MedDRA-Bezeichnung nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet; die Häufigkeiten des Auftretens sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ); innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

MedDRA System Organ Klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Gesteigerter Appetit Flüssigkeitsretention	Anorexie Hyperphagie Appetitstörung
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Angst Reizbarkeit Depression Schlafstörung	Agitiertheit optische/ akustische Halluzination, Affektlabilität Abnorme Träume Dyssomnie Durchschlafstörung Einschlafstörung Vorzeitiges Erwachen Nervosität Anspannung Apathie Alpträume Ruhelosigkeit Panikattacke verminderte Libido gesteigerte Libido Suizidgedanken	Anormales Verhalten Verwirrheitszustand Depressive Verstimmung Erregbarkeit Zwangsgedanken Dysphorie Hypnopompe Halluzination Depressivsymptom Hypnagoge Halluzination Geistige Beeinträchtigung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Tremor	Dyskinesie Gleichgewichtsstörung Kataplexie Aufmerksamkeitsstörungen Dystonie On-Off-Phänomen Hypersomnie Migräne Psychomotorische Hyperaktivität Syndrom der ruhelosen Beine Somnolenz Epilepsie Bradykinesie Parästhesie	Verlust des Bewusstseins Spannungskopfschmerz eingeschränktes Erinnerungsvermögen Schlechte Schlafqualität
Augenerkrankungen		verminderte Sehschärfe Blepharospasmus	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Tinnitus	
Herzerkrankungen		Extrasystolen Bradykardie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie Hitzewallung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen	



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Dyspepsie	Mundtrockenheit Abdominalschmerz Diarrhö Abdominale Beschwerden Oberbauchschmerzen Obstipation Gastroösophageale Refluxerkrankung Gastritis Gastrointestinale Schmerzen Hyperazidität orale Parästhesie Magenbeschwerden	aufgeblähter Bauch Dysphagie Flatulenz Schmerzhaftes Schlucken Enterokolitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem Pruritus Ausschlag Hyperhidrose Schwitzen	Toxischer Hautausschlag Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Rückenschmerzen Muskelrigidität Muskelschwäche Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Myalgie Schmerz in einer Extremität	Nackenschmerzen Muskel- und Skelettsystem bedingter Brustschmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Spontanabort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Metrorrhagie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Asthenie Brustschmerz sich anormal fühlen Unwohlsein Ödem Peripheres Ödem	Schmerzen Nächtliche Schweißausbrüche Beklemmungsgefühl
Untersuchungen		Gewichtszunahme Gewichtsabnahme Leberenzyme erhöht EKG: verlängertes QT Intervall erhöhte Herzfrequenz erhöhte Gamma-Glutamyltransferase Werte	Kreatinphosphokinase erhöht anormaler Allgemeinzustand EKG: Unregelmäßigkeiten bei der Repolarisation EKG: Umkehrung der T-Welle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit*

In klinischen Studien wurden Episoden von Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit berichtet (7,7 % bis 8,4 %). Die meisten dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig. Wenn die Symptome anhalten, sollte die Gabe einer reduzierten täglichen Dosis oder das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

### *Magenerkrankungen*

Durch eine Übersäuerung verursachte Magenerkrankungen wurden in klinischen Studien bei 3,5 % der mit Pitolisant behandelten Patienten berichtet. Diese Nebenwirkungen waren meist leichter bis mäßiger Natur. Wenn sie andauern, kann eine korrigierende Behandlung mit Protonenpumpenhemmern eingeleitet werden.

### *Kinder und Jugendliche (Alter 6 bis 17 Jahre)*

Kinder und Jugendliche wurden in einer doppelblinden, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie untersucht; insgesamt wurden 73 Kinder und Jugendliche mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie 8 Wochen lang mit Pitolisant behandelt. Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren den bei Erwachsenen beobachteten ähnlich. Die in dieser Population am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Kopfschmerzen (11 %), Schlaflosigkeit (5,5 %) und Hypertonie (2,7 %).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von Wakix gehören unter anderem Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Übelkeit und Abdominalschmerzen.

### Behandlung

Im Falle einer Überdosierung wird die Einweisung ins Krankenhaus und die Überwachung der Vitalfunktionen empfohlen. Es existiert kein eindeutig identifiziertes Antidot.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX11.

### Wirkmechanismus

Pitolisant ist ein starker, oral wirksamer Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist des Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptors, der mittels Blockierung der Histamin-Autorezeptoren die Aktivität von histaminergen Neuronen im Gehirn, einem wichtigen Erregungssystem mit weitläufigen Projektionen in das gesamte Gehirn, verstärkt. Darüber hinaus moduliert Pitolisant verschiedene Neurotransmittersysteme und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. Eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin im Striatum, einschließlich des Nucleus accumbens, wurde im Zusammenhang mit Pitolisant hingegen nicht nachgewiesen.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie verbessert Pitolisant den Grad und die Dauer der Wachheit und die Aufmerksamkeit tagsüber, bewertet anhand objektiver Messgrößen hinsichtlich der Fähigkeit, Wachheit (z. B. Multipler Wachbleibetest, MWT) und Aufmerksamkeit (*Sustained Attention to Response Task*, SART) aufrecht zu erhalten.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

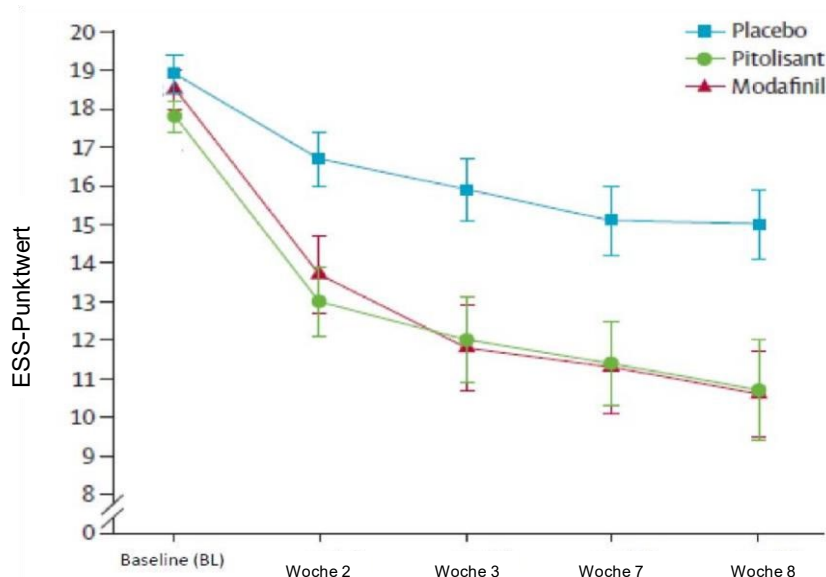
### Erwachsene

Bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Die Wirksamkeit von Pitolisant bei einer Dosierung von bis zu 36 mg einmal täglich zur Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie wurde in zwei 8-wöchigen Hauptstudien, nämlich in den multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien Harmony I und Harmony CTP, nachgewiesen. In Harmony Ibis, einer Studie mit einem ähnlichen Design, war die Dosis auf 18 mg einmal täglich begrenzt.

Die Langzeitsicherheitsdaten von Pitolisant bei dieser Indikation sind in der offenen Langzeitstudie HARMONY III verfügbar.

Die doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Zulassungsstudie (Harmony I) mit flexibler Dosisanpassung, in der das Prüfpräparat mit Placebo und Modafinil (400 mg/Tag) verglichen wurde, umfasste 94 Patienten (31 Patienten wurden mit Pitolisant behandelt, 30 mit Placebo und 33 mit Modafinil). Die Anfangsdosis betrug 9 mg einmal täglich und wurde entsprechend der Wirksamkeit, dem Ansprechen und der Verträglichkeit in Abständen von einer Woche auf 18 mg bzw. 36 mg einmal täglich erhöht. Die meisten Patienten (60 %) erreichten eine Dosierung von 36 mg einmal täglich. Um die Wirksamkeit von Pitolisant auf die exzessive Tagesschläfrigkeit zu beurteilen, wurde der Score (Punktwert) auf dem Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit (*Epworth Sleepiness Scale*; ESS) als primäres Wirksamkeitskriterium herangezogen. Die Ergebnisse bei Anwendung von Pitolisant waren jenen in der Placebogruppe signifikant überlegen (mittlerer Unterschied: -3,33; 95%-KI [-5,83 bis -0,83];  $p < 0,05$ ), unterschied sich jedoch nicht signifikant von den Ergebnissen in der Modafinil-Gruppe (mittlerer Unterschied: 0,12; 95%-KI [-2,5 bis 2,7]). Für die beiden wirkstoffhaltigen Substanzen wurde ein ähnlicher wachheitsfördernder Effekt ermittelt (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Veränderungen des Punktwertes im Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit (*Epworth Sleepiness Scale*; ESS) (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts [SEM]) von der Baseline bis Woche 8 in der Studie Harmony I**



Die Auswirkungen auf die Ergebnisse im Epworth-Test wurden durch zwei Laboruntersuchungen zur Wachsamkeit und Aufmerksamkeit (Multipler Wachbleibetest, MWT) ( $p=0,044$ ) und *Sustained Attention to Response Task* (SART) ( $p=0,053$ ; fast, jedoch nicht vollständig signifikant) gestützt.

Die Häufigkeit der Kataplexie-Attacken bei Patienten mit diesem Symptom wurde im Vergleich zu Placebo (-10 %) bei Anwendung von Pitolisant (-65 %) signifikant ( $p=0,034$ ) reduziert. Die tägliche Inzidenz von Kataplexien (geometrische Mittel) betrug bei Pitolisant zur Baseline 0,52 und zur abschließenden Studienvisite 0,18 bzw. bei Placebo zur Baseline 0,43 und zur abschließenden Studienvisite 0,39; die relative Rate (rR) betrug 0,38 [0,16; 0,93] ( $p=0,034$ ).

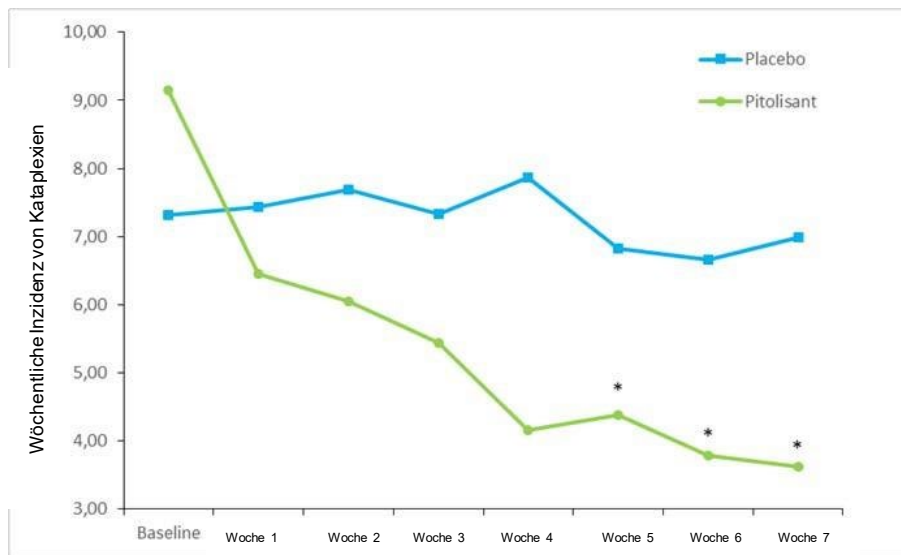
An der zweiten Zulassungsstudie (Harmony Ibis) nahmen 165 Patienten teil; 67 Patienten wurden mit Pitolisant, 33 mit Placebo und 65 mit Modafinil behandelt. Das Studiendesign ähnelte jenem der Studie Harmony I; der einzige Unterschied war, dass die Höchstdosis für Pitolisant, die von 75 % der Patienten erreicht wurde, 18 mg einmal täglich statt 36 mg einmal täglich (wie in der Studie Harmony I) betrug. Da ein erhebliches Ungleichgewicht zum Vergleich von Ergebnissen mit oder ohne Clustergruppierung von Prüfzentren führte, zeigte der konservativste Ansatz für Pitolisant im Vergleich zu Placebo eine nicht signifikante Reduzierung des ESS-Score (Pitolisant-Placebo = -1,94;  $p=0,065$ ). Die Ergebnisse zur Inzidenz von Kataplexien bei einer Dosis von 18 mg einmal täglich standen nicht im Einklang mit jenen der ersten Zulassungsstudie (36 mg einmal täglich).

Bei den beiden objektiven Tests zur Wachsamkeit und Aufmerksamkeit, MWT und SART, wurde unter Pitolisant im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung ( $p=0,009$  bzw.  $p=0,002$ ) und im Vergleich zu Modafinil eine nicht signifikante Verbesserung ( $p=0,713$  bzw.  $p=0,294$ ) festgestellt.

Das Design von Harmony CTP, einer stützenden, doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Pitolisant mit Placebo, war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit von Pitolisant bei Narkolepsie-Patienten mit häufig auftretender Kataplexie nachzuweisen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an Kataplexie-Attacken pro Woche zwischen der 2-wöchigen Baseline und dem 4-wöchigen Zeitraum mit stabiler Behandlung zum Ende der Studie. In die Studie wurden 105 Narkolepsie-Patienten mit häufigen wöchentlichen Kataplexie-Attacken zum Baselinezeitpunkt aufgenommen (54 Patienten wurden mit Pitolisant behandelt und 51 mit Placebo). Die Anfangsdosis betrug 4,5 mg einmal täglich und wurde entsprechend der Wirksamkeit, dem Ansprechen und der Verträglichkeit in Abständen von einer Woche auf 9 mg, 18 mg bzw. 36 mg einmal täglich erhöht. Die meisten Patienten (65 %) erreichten eine Dosierung von 36 mg einmal täglich.

Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts, der wöchentlichen Inzidenz von Kataplexie-Episoden (*Weekly Rate of Cataplexy*; WRC), waren die Ergebnisse von Pitolisant jenen aus der Placebogruppe signifikant überlegen ( $p < 0,0001$ ), mit einer progressiven Reduzierung von der Baseline bis zum Behandlungsende von 64 % (Abbildung 2). Zum Baselinezeitpunkt betrug das geometrische Mittel der WRC in der Placebo- bzw. in der Pitolisant-Gruppe 7,31 (Median = 6,5 [4,5; 12] und 9,15 (Median = 8,5 [5,5; 15,5]). Während des Behandlungszeitraums mit stabiler Dosisgabe (bis zum Ende der Behandlung) verringerte sich bei Patienten, bei denen mindestens eine Kataplexie-Episode aufgetreten war, das geometrische Mittel der WRC in der Placebo- und in der Pitolisant-Gruppe auf 6,79 (Median = 6 [3; 15]) bzw. 3,28 [Median = 3 [1,3; 6]). Die beobachtete WRC in der Pitolisant-Gruppe betrug etwa die Hälfte der WRC in der Placebo-Gruppe; die Effektgröße von Pitolisant im Vergleich zu Placebo wurde durch die relative Rate (rR (Pt/Pb),  $rR=0,512$ ; 95%-KI [0,435 bis 0,603];  $p < 0,0001$ ) zusammengefasst. Die Effektgröße von Pitolisant im Vergleich zu Placebo basierend auf einem Modell für die WRC auf Grundlage der BOCF mit dem Mittelwert als fixer Effekt betrug 0,581, 95%-KI [0,493 bis 0,686];  $p < 0,0001$ .

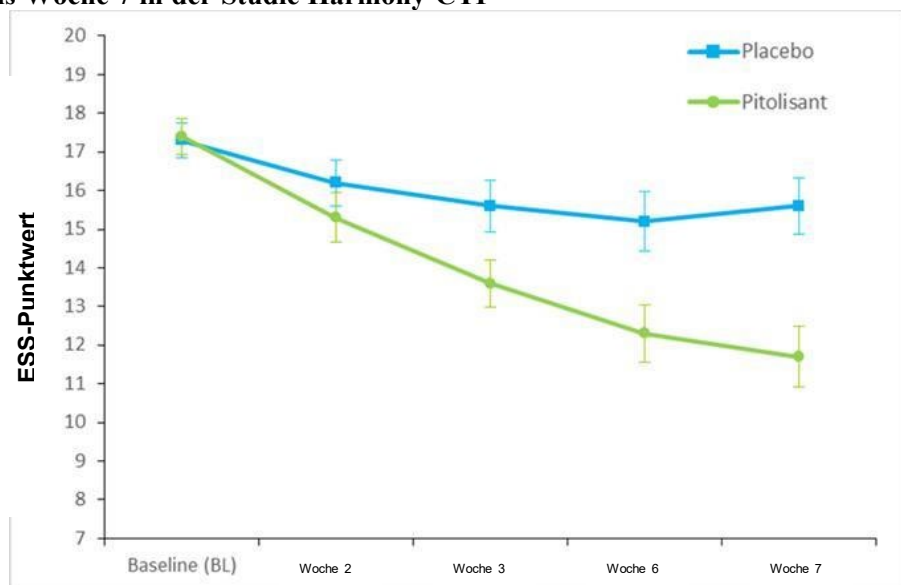
**Abbildung 2: Veränderung der wöchentlichen Kataplexie-Episoden (geometrisches Mittel) von Baseline bis Woche 7 in der Studie Harmony CTP**



\*p < 0,0001 vs. Placebo

Die Wirkung von Pitolisant auf die exzessive Tagesschläfrigkeit wurde in diesem Kollektiv außerdem anhand des ESS-Punktwertes beurteilt. In der Pitolisant-Gruppe verringerte sich der ESS-Punktwert im Vergleich zu Placebo signifikant zwischen Baseline und dem Behandlungsende, mit einer beobachteten mittleren Veränderung von  $-1,9 \pm 4,3$  und  $-5,4 \pm 4,3$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) bei Placebo bzw. Pitolisant ( $p < 0,0001$ ) (Abbildung 3). Die Wirkung auf die exzessive Tagesschläfrigkeit wurde durch die Ergebnisse im Multiplen Wachbleibetest (MWT) bestätigt. Das geometrische Mittel der Verhältnisse ( $MWT_{\text{Studienende}}/MWT_{\text{Baseline}}$ ) betrug 1,8 (95%-KI 1,19; 2,71,  $p=0,005$ ). Der MWT-Wert in der Pitolisant-Gruppe war um 80 % höher als in der Placebo-Gruppe.

**Abbildung 3: Veränderungen des Punktwertes im Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale; ESS) (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts [SEM]) von der Baseline bis Woche 7 in der Studie Harmony CTP**



In der offenen Phase-III-Langzeitstudie (HARMONY III) wurde die Langzeitsicherheit von Pitolisant bei Patienten mit Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) über 12 Monate und mit einer Verlängerung von bis zu 5 Jahren untersucht. 102 narkoleptische Patienten mit oder ohne Kataplexie wurden in die 12-monatige Nachbeobachtungszeit eingeschlossen. 68 Patienten führten die ersten 12 Monate zu Ende. 45, 38, 34 und 14 Patienten führten die Nachbeobachtungszeiträume von 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren zu Ende.

Die Höchstdosis, die während der Studie verabreicht wurde, betrug bei 85 % der Patienten 36 mg/Tag. Nach 12-monatiger Behandlung sind die Verbesserungen bei der exzessiven Tagesschläfrigkeit, die

anhand des ESS-Punktwerts der verbleibenden Patienten ermittelt wurden, gleich hoch wie in den anderen Studien, die bei narkoleptischen Patienten durchgeführt wurden. Die Abnahme des mittleren ESS-Punktwerts (Standardabweichung) belief sich nach 1 Jahr auf -3,62 (4,63).

Nach 12-monatiger Behandlung mit Pitolisant hat sich die Häufigkeit von Symptomen wie Schlafattacken, Schlaflähmung, Kataplexie und Halluzinationen verbessert.

Es wurden keine größeren Sicherheitsbedenken festgestellt. Die beobachteten Sicherheitsergebnisse waren ähnlich wie in früheren Studien, in denen Pitolisant mit 36 mg einmal täglich nur bis zu 3 Monate lang verabreicht wurde.

### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Pitolisant bis zu einer Dosis von 36 mg einmal täglich wurde für die Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie bei Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren im Rahmen einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie untersucht. Die Studie umfasste 110 Patienten (72 Patienten in der Pitolisant-Gruppe, 38 Patienten in der Placebo-Gruppe). Die Anfangsdosis betrug 4,5 mg einmal täglich und wurde entsprechend der Wirksamkeit, dem Ansprechen und der Verträglichkeit in Abständen von 1 Woche auf 18 mg bzw. 36 mg einmal täglich erhöht. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg wurde eine Höchstdosis von 18 mg beibehalten. Die meisten Patienten (60 %) erreichten eine Dosierung von 36 mg einmal täglich. 35 Patienten (31,8 %) waren 6 bis 11 Jahre alt und 75 Patienten (68,2 %) waren 12 bis unter 18 Jahre alt. Um die Wirksamkeit von Pitolisant bei übermäßiger Schläfrigkeit während des Tages (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) und Kataplexie (*Cataplexy*, CTP) zu beurteilen, wurde der Gesamt-Punktwert auf der Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) als primäres Wirksamkeitskriterium herangezogen, das als Veränderung vom Studienbeginn bis zum Ende des doppelblinden Zeitraums bewertet wurde. Der geschätzte Unterschied des Kleinste-Quadrat-Mittelwerts (SE, Standardfehler) [95%-KI] auf der UNS zwischen den Behandlungsgruppen (Pitolisant minus Placebo) betrug -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99],  $p = 0,0073$ . Sekundäre Endpunkte waren die *Paediatric Daytime Sleepiness Scale* (Skala zur Tagesschläfrigkeit bei Kindern und Jugendlichen, PDSS), der *UNS-cataplexy (CTP) subscore* und die wöchentliche Kataplexierate (*Weekly Rate of Cataplexy*, WRC). Der geschätzte Unterschied des Kleinste-Quadrat-Mittelwerts (SE, Standardfehler) [95%-KI] beim PDSS-Gesamt-Punktwert zwischen den Behandlungsgruppen (Pitolisant minus Placebo) betrug -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31],  $p = 0,0015$ . In der Untergruppe der Patienten mit Narkolepsie Typ 1, für die bei Aufnahme in die Studie kein Mindestmaß an Kataplexie erforderlich war ( $n = 61$  in der Pitolisant-Gruppe;  $n = 29$  in der Placebo-Gruppe), betrug der geschätzte Unterschied des Kleinste-Quadrat-Mittelwerts (SE, Standardfehler) [95% KI] des UNS-CTP-Subscores zwischen den Behandlungsgruppen (Pitolisant minus Placebo) -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24],  $p=0,0229$ , und das Ratenverhältnis zwischen der WRC in der Pitolisant-Gruppe und der WRC in der Placebo-Gruppe fiel, bereinigt um den Ausgangswert, zugunsten von Pitolisant aus (0,42 [95%-KI: 0,18; 1,01],  $p = 0,0540$ ).

**Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse der Wirksamkeit nach 8 Wochen in der pädiatrischen Phase-3-Studie**

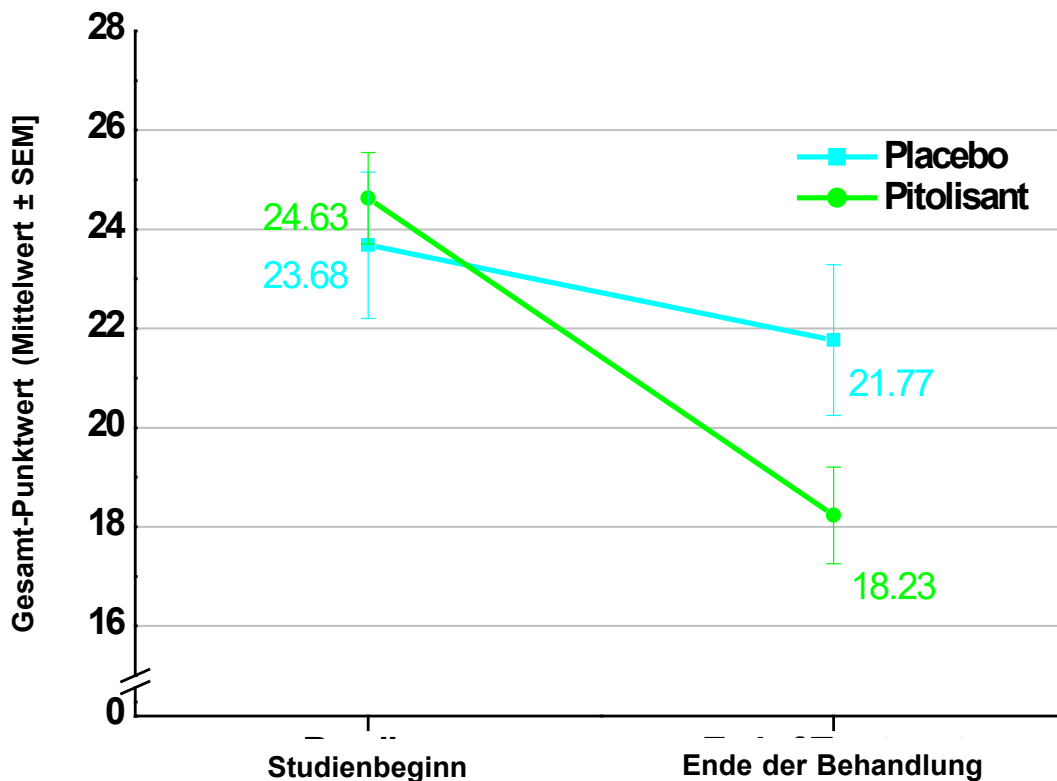
	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
<b>Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)</b>		
Gesamtergebnis		
Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Mittelwert am Ende der Behandlung (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Kleinste-Quadrat-Mittelwert (SE) - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Schätzung, 95% KI		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-Wert		0,0073
<b>Paediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS)</b>		
Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Mittelwert am Ende der Behandlung (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Kleinste-Quadrat-Mittelwert (SE) - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Schätzung, 95% KI		-3,41 (-5,52; -1,31)

p-Wert		0,0015
	<b>Placebo (n= 29)</b>	<b>Pitolisant (n= 61)</b>
<b>UNS-Cataplexy-Subscore*</b>		
Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Mittelwert (SDE) am Ende der Behandlung	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Kleinste-Quadrate-Mittelwert (SE) - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Schätzung, 95% KI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-Wert		0,0229
<b>Weekly Rate of Cataplexy, WRC *</b>		
Mittelwert bei Studienbeginn (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Kleinste-Quadrate-Mittelwert (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Schätzung, 95% KI		0,42 (0,18; 1,01)
p-Wert		0,0540

\*nur bei Patienten mit Narkolepsie Typ I bestimmt

SD: Standardabweichung (*standard deviation*); SE: Standardfehler (*standard error*); KI: Konfidenzintervall

**Abbildung 4: Veränderung des mittleren Gesamt-Punktwerts auf der Ullanlinna Narcolepsy Scale (Mittelwert ± SEM) vom Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung (vollständiges Analyseset)**



Studienbeginn = [V1-Punktwert (T -14) + V2-Punktwert (T 0)]/2

Ende der Behandlung = [V6-Punktwert (T 49) + V7-Punktwert (T 56)]/2

SEM = Standardfehler des Mittelwerts

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Exposition von gesunden Probanden gegenüber Pitolisant wurde in Studien untersucht, die mehr als 200 Teilnehmer umfassten, die Dosen von Pitolisant als Einzelgabe von bis zu 216 mg und über eine Dauer von bis zu 28 Tagen erhielten.

### Resorption

Pitolisant wird gut und schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird ca. drei Stunden nach der Gabe erreicht.

### Verteilung

Pitolisant weist eine hohe Bindung an Serumproteine (> 90 %) und eine nahezu identische Verteilung zwischen roten Blutkörperchen und Plasma auf.

### Biotransformation

Die Metabolisierung von Pitolisant beim Menschen ist vollständig beschrieben. Die wichtigsten nicht konjugierten Metaboliten sind hydroxylierte Derivate an verschiedenen Positionen und aufgespaltene Formen von Pitolisant, aus denen der inaktive Hauptmetabolit Carbonsäure entsteht, der im Urin und im Serum zu finden ist. Sie werden unter der Wirkung von CYP3A4 und CYP2D6 gebildet. Es wurden mehrere konjugierte Metabolite identifiziert; die wichtigsten davon (inaktiv) sind zwei Glycinkonjugate des Säuremetaboliten von Pitolisant und ein Glukuronid eines Keton-Metaboliten von entsättigtem Monohydroxy-Pitolisant.

Auf Lebermikrosomen bewirkt Pitolisant und seine wichtigsten Metaboliten bis zu einer Konzentration von 13,3 µM, einer Konzentration, die deutlich höher ist als die Spiegel, die bei einer therapeutischen Dosis erreicht werden, keine signifikante Hemmung der Wirkung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 oder CYP3A4 und der Isoformen der Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferasen UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. Pitolisant ist ein mittelstarker Inhibitor ( $IC_{50} = 2,6 \mu M$ ) von CYP2D6.

Pitolisant induziert CYP3A4, CYP1A2 und CYP2B6 *in vitro*. Es sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4 und CYP2B6 sowie, basierend auf extrapolierten Daten, Substraten von UGTs, CYP2C und P-gp zu erwarten (siehe Abschnitt 4.5).

*In-vitro*-Studien lassen vermuten, dass Pitolisant weder ein Substrat noch ein Inhibitor von humanem P-Glykoprotein und Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) ist. Pitolisant ist kein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Pitolisant ist in der geprüften Konzentration kein signifikanter Inhibitor von OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 oder MATE2K. Pitolisant weist bei einer Konzentration von 1,33 µM eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte  $IC_{50}$  von Pitolisant beträgt 0,795 µM (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Pitolisant hat eine Plasmahalbwertszeit von 10-12 Stunden. Bei wiederholter Gabe wird das Fließgleichgewicht 5-6 Tage nach der Verabreichung erreicht, was zu einem um ca. 100 % erhöhten Serumspiegel führt. Die interindividuelle Variabilität ist verhältnismäßig hoch; einige Probanden zeigten ein Profil mit hohen Ausreißerwerten (ohne Verträglichkeitsprobleme).

Die Elimination erfolgt hauptsächlich über den Urin (zu ca. 63 %) mittels eines inaktiven, nicht konjugierten Metaboliten (BP2.951) und eines mit Glycin konjugierten Metaboliten. 25 % der Dosis wird über die Ausatemluft ausgeschieden und ein kleiner Bruchteil (< 3 %) wird in den Fäzes wiedergefunden, wo die Menge an Pitolisant bzw. BP2.951 vernachlässigbar war.

### Linearität/Nicht-Linearität



Bei einer Verdopplung der Pitolisant-Dosis von 27 mg auf 54 mg ist die  $AUC_{0-\infty}$  um das ca. 2,3-Fache erhöht.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Pitolisant unterscheidet sich bei Patienten im Alter von 68 bis 80 Jahren nicht von jener bei jüngeren Patienten (im Alter von 18 bis 45 Jahren). Über einem Alter von 80 Jahren zeigt die Kinetik eine leichte Abweichung, die jedoch keine klinische Relevanz hat. Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis gemäß der Nieren- und Leberfunktion des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Stadien 2 bis 4 gemäß der internationalen Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung, d. h. Kreatinin-Clearance zwischen 15 ml/min und 89 ml/min) waren  $C_{max}$  und AUC tendenziell um den Faktor 2,5 erhöht, ohne Auswirkungen auf die Halbwertszeit (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) waren im Vergleich zu gesunden Probanden keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik festzustellen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) erhöhte sich die AUC um den Faktor 2,4, und die Halbwertszeit verdoppelte sich (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Pitolisant nach wiederholter Gabe bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde noch nicht untersucht.

#### *Schlechte CYP2D6-Metabolisierer*

Die Exposition gegenüber Pitolisant war bei den schlechten CYP2D6-Metabolisierern nach einer Einzeldosis und im Fließgleichgewicht höher:  $C_{max}$  und  $AUC_{(0-\tau)}$  waren an Tag 1 ca. 2,7- bzw. 3,2-fach und an Tag 7 ca. 2,1- bzw. 2,4-fach erhöht. Die Serumhalbwertszeit von Pitolisant war bei schlechten CYP2D6-Metabolisierern im Vergleich zu den extensiven Metabolisierern länger.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit auf die Verstoffwechslung von Pitolisant wurden nicht untersucht.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Pitolisant in einer Dosierung von 18 mg bei Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit Narkolepsie wurde in einer multizentrischen Studie mit Gabe einer Einzeldosis untersucht. In einer populationspharmakokinetischen (PK)-Analyse mit einem körperrgewichtabhängigen Modell ist die systemische Exposition gegenüber Pitolisant bei einer Dosis von 18 mg, geschätzt durch  $C_{max}$  und  $AUC_{0-10h}$ , bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg etwa 3-mal höher und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht über 40 kg im Vergleich zu erwachsenen Patienten 2-mal höher. Daher sollte die Dosistitration mit der niedrigsten Dosis von 4,5 mg beginnen und bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg auf 18 mg begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nach 1 Monat bei Mäusen, 6 Monaten bei Ratten und 9 Monaten bei Affen betrug der NOAEL (*no observed adverse effect level*; höchste Dosis eines Stoffs, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbaren und messbaren Schädigungen hinterlässt) 75 mg/kg/Tag, 30 mg/kg/Tag bzw. 12 mg/kg/Tag per os, womit sich im Vergleich zu der Arzneimittelexposition bei therapeutischen Dosen beim Menschen eine Sicherheitsspanne von 9, 1 bzw. 0,4 ergibt. Bei Ratten traten vorübergehende, reversible Episoden von Konvulsion bei  $T_{max}$  auf, die möglicherweise auf einen Metaboliten zurückzuführen sind, der bei dieser Art in hohen Konzentrationen vorkommt, nicht jedoch beim Menschen. Beim Affen wurden bei den höchsten Dosierungen vorübergehende, mit dem

ZNS in Zusammenhang stehende klinische Anzeichen gemeldet, einschließlich Erbrechen, Tremor und Konvulsionen. Bei den höchsten Dosierungen wurden bei Affen keine histopathologischen Veränderungen beobachtet, und Ratten wiesen in einigen Organen (Leber, Duodenum, Thymus, Nebenniere und Lunge) im begrenzten Ausmaß gewisse histopathologische Veränderungen auf.

Pitolisant war weder genotoxisch noch kanzerogen.

Bei einer Exposition des Muttertiers gegenüber toxischen Dosen wurde eine teratogene Wirkung beobachtet (Sicherheitsspannen für die Teratogenität < 1 bei Ratten und Kaninchen). Bei hohen Dosierungen führte Pitolisant zu morphologischen Anomalien der Spermien und verringerte deren Motilität, jedoch ohne signifikante Auswirkungen auf die Fertilitätsindizes männlicher Ratten; außerdem führte es zu einer Reduzierung des prozentualen Anteils an Empfängnissen lebender Embryonen und zu einer Erhöhung der Anzahl der Abgänge nach der Einnistung bei weiblichen Ratten (Sicherheitsspanne von 1). Pitolisant führte zu einer Verzögerung der postnatalen Entwicklung (Sicherheitsspanne von 1).

Es wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite bei Tieren plazentagängig sind.

Toxizitätsstudien an Jungtieren bei Ratten haben gezeigt, dass die Verabreichung von Pitolisant in hohen Dosierungen zu einer dosisabhängigen Mortalität und zu Episoden von Konvulsionen führte, die möglicherweise auf einen Metaboliten zurückzuführen sind, der bei Ratten in hohen Konzentrationen vorkommt, nicht jedoch beim Menschen.

Pitolisant blockierte den hERG-Kanal mit einer IC<sub>50</sub> über den therapeutischen Konzentrationen und führte zu einer leichten Verlängerung der QTc-Zeit bei Hunden.

In präklinischen Studien wurden die Arzneimittelabhängigkeit und das Suchtpotenzial an Mäusen, Affen und Ratten untersucht. Hier war jedoch basierend auf den Studien zur Verträglichkeit, Abhängigkeit und Eigenverabreichung keine endgültige Schlussfolgerung möglich.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon Typ A  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Wakix 4,5 mg Filmtabletten

3 Jahre

#### Wakix 18 mg Filmtabletten

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem manipulations- und kindergesicherten Schraubdeckel aus Polypropylen und mit einem Trockenmittel (Silicagel).

Flasche mit 30 oder 90 Filmtabletten.

#### Wakix 4,5 mg

Erhältlich in Packungen mit 1 Flasche à 30 Filmtabletten.

#### Wakix 18 mg

Erhältlich in Packungen mit 1 Flasche à 30 Filmtabletten oder Packungen mit 1 Flasche à 90 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 90 (3 Flaschen à 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankreich  
Tel.: +33 (0) 1 47 03 66 33  
Fax: +33 (0) 1 47 03 66 30  
E-Mail: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1068/001  
EU/1/15/1068/002  
EU/1/15/1068/003  
EU/1/15/1068/004

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 31/03/2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17/12/2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNG FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNG FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere in Folge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder in Folge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Eine multizentrische, beobachtende Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung, um die Anwendung von Wakix zu dokumentieren und Informationen zur Sicherheit von Wakix bei der Anwendung im Rahmen der routinemäßigen medizinischen Praxis zu sammeln.	Abschließender Bericht: 1. Quartal 2025

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wakix 4,5 mg Filmtabletten  
Pitolisant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Pitolisanhydrochlorid, entsprechend 4,45 mg Pitolisant.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/15/1068/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Wakix 4,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Wakix 4,5 mg Filmtabletten  
Pitolisant  
zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Filmtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wakix 18 mg Filmtabletten  
Pitolisant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Pitolisanhydrochlorid, entsprechend 17,8 mg Pitolisant.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/15/1068/002      30 Filmtabletten  
EU/1/15/1068/004      90 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Wakix 18 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR EINZELPACKUNGEN DER BÜNDELPACKUNG MIT 90 (3 x 30)  
FILMTABLETTEN - OHNE BLUEBOX**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wakix 18 mg Filmtabletten  
Pitolisant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Pitolisanhydrochlorid, entsprechend 17,8 mg Pitolisant.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/15/1068/003      90 Filmtabletten (3 Flaschen à 30)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Wakix 18 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ETIKETT AUF DER VERPACKUNGSFOLIE DER BÜNDELPACKUNG MIT 90 (3 x 30)  
FILMTABLETTEN - EINSCHLIESSLICH BLUEBOX**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wakix 18 mg Filmtabletten  
Pitolisant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält Pitolisanhydrochlorid, entsprechend 17,8 mg Pitolisant.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung:, 90 Filmtabletten (3 Flaschen mit je 30 Filmtabletten).

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/15/1068/003      90 Filmtabletten (3 Flaschen à 30)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Wakix 18 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN: }

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Wakix 18 mg Filmtabletten  
Pitolisant  
Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Wakix 4,5 mg Filmtabletten Wakix 18 mg Filmtabletten Pitolisant

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Wakix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Wakix beachten?
3. Wie ist Wakix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Wakix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Wakix und wofür wird es angewendet?

Wakix enthält den Wirkstoff Pitolisant. Es ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie.

Narkolepsie ist eine Erkrankung, die exzessive Tagesschläfrigkeit verursacht und zu einer Neigung zum plötzlichen Einschlafen in unpassenden Situationen (Schlafattacken) führt. Bei Kataplexie handelt es sich um eine plötzliche Muskelschwäche oder Lähmung der Muskeln ohne Bewusstseinsverlust, als Reaktion auf eine plötzliche emotionale Reaktion, wie z. B. Wut, Schreck, Freude, Lachen oder Überraschung.

Der Wirkstoff, Pitolisant, bindet an Rezeptoren auf Zellen im Gehirn, die eine Rolle bei der Stimulation der Aufmerksamkeit spielen. Dadurch wird der Tagesschläfrigkeit und der Kataplexie entgegengewirkt und die Wachheit gefördert.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Wakix beachten?

**Wakix darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Pitolisant oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an schweren Leberproblemen leiden, da Pitolisant in der Regel in der Leber abgebaut wird und sich bei Patienten, deren Leberfunktion stark eingeschränkt ist, übermäßige Konzentrationen anreichern können.
- wenn Sie stillen.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie vor der Einnahme von Wakix mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Situationen auf Sie zutrifft:

- Sie hatten in der Vergangenheit bereits Angststörungen oder Depressionen mit Suizidgedanken.
- Sie haben Leber- oder Nierenprobleme; in diesem Fall muss Ihre Dosis möglicherweise angepasst werden.
- Sie haben ein Magengeschwür oder nehmen Arzneimittel ein, die Ihren Magen reizen können, wie z. B. Arzneimittel gegen Entzündungen, da im Zusammenhang mit Wakix über das Auftreten von Magenbeschwerden berichtet wurde.
- Sie sind fettleibig oder magersüchtig (während der Einnahme von Wakix kann sich ihr Körpergewicht verändern, d. h. Sie können zunehmen oder abnehmen).
- Sie leiden an einer Herzkrankheit. Während Sie Wakix einnehmen, muss dies regelmäßig von Ihrem Arzt überprüft werden.
- Sie leiden an schwerer Epilepsie.

Sprechen Sie vor der Einnahme von Wakix mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn eine der vorgenannten Situationen auf Sie zutrifft.

### Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker auch über Folgendes:

Manche Patienten mit einer Vorgeschichte an psychiatrischen Störungen hatten nach der Einnahme des Medikaments Suizidgedanken. Informieren Sie Ihren Arzt umgehend darüber, wenn Sie depressiv werden oder Suizidgedanken haben (siehe Abschnitt 4). Bitten Sie ggf. ein Familienmitglied oder einen engen Freund, Ihnen dabei zu helfen, Anzeichen für eine Depression oder eine Änderung Ihres Verhaltens zu erkennen.

## Kinder

Kinder unter einem Alter von 6 Jahren sollten Wakix nicht einnehmen.

## Einnahme von Wakix zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Wakix kann die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen und gleichermaßen durch andere Arzneimittel in seiner Wirkweise beeinflusst werden. Ihr Arzt muss gegebenenfalls Ihre Dosierungen anpassen.

Insbesondere sollten Sie vorsichtig sein, wenn Sie Wakix zusammen mit einigen Antidepressiva (z. B. Imipramin, Clomipramin und Mirtazapin) und einigen Arzneimitteln zur Behandlung von allergischen Erkrankungen (Antihistaminika wie z. B. Pheniraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Promethazin, Mepyramin, Doxylamin) einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen: Rifampicin (ein Antibiotikum), Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (diese werden hauptsächlich zur Beherrschung von Krampfanfällen angewendet), Chinidin, Digoxin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen), Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin (Antidepressiva), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*; ein pflanzliches Mittel gegen Depressionen), Bupropion (Antidepressivum bzw. Mittel zur Raucherentwöhnung), Cinacalcet (zur Behandlung von Störungen der Nebenschilddrüse), Terbinafin (zur Behandlung von Pilzinfektionen), Metformin, Repaglinid (zur Behandlung von Diabetes), Docetaxel, Irinotecan (zur Behandlung von Krebs), Cisaprid (zur Behandlung des Rückflusses von Magensäure in die Speiseröhre), Pimozid (zur Behandlung einiger psychischer Störungen), Halofantrin (zur Behandlung von Malaria), Efavirenz (antivirales Arzneimittel zur Behandlung von HIV), Morphin, Paracetamol (zur Behandlung von Schmerzen), Dabigatran (zur Behandlung von Problemen mit den Venen), Warfarin (zur Behandlung

von Herzkrankheiten), Probenecid (zur Behandlung von Gicht und Gichtarthritis). Pitolisant kann in Kombination mit Modafinil oder Natriumoxybat angewendet werden.

Wakix kann die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln verringern; daher muss eine andere zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### Schwangerschaft

Wakix sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn Ihr Arzt ordnet es an. Es stehen nicht genügend Informationen zur Verfügung, um zu beurteilen, ob mit der Anwendung von Wakix während der Schwangerschaft ein besonderes Risiko verbunden ist. Wenn Sie eine Frau sind, müssen Sie während Ihrer Behandlung mit Wakix und mindestens bis zu 21 Tagen nach dem Absetzen der Behandlung eine Verhütungsmethode anwenden. Da Wakix die Wirksamkeit von hormonellen Verhütungsmitteln verringern kann, muss eine andere zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

#### Stillzeit

Wakix wird bei Tieren in die Muttermilch ausgeschieden. Patientinnen, die Wakix einnehmen, müssen das Stillen unterbrechen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei Aktivitäten, die Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. dem Führen eines Fahrzeugs und dem Bedienen von Maschinen, ist Vorsicht geboten. Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Ihre Erkrankung eine negative Auswirkung auf Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs hat, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

## **3. Wie ist Wakix einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Erwachsene

Die Behandlung beginnt in der Regel mit einer Dosis von 9 mg einmal täglich und wird dann allmählich über einen Zeitraum von drei Wochen auf die am besten geeignete Dosis erhöht. Ihr Arzt kann Ihre Dosis jederzeit erhöhen oder verringern, je nachdem, wie gut das Arzneimittel bei Ihnen wirkt und wie gut Sie es vertragen.

Unter Umständen dauert es einige Tage, bevor Sie den Nutzen des Arzneimittels spüren; der größte Nutzen stellt sich in der Regel nach einigen Wochen ein.

Ändern Sie die Wakix-Dosis nicht eigenständig. Jede Änderung der Dosierung muss von Ihrem Arzt angeordnet und überwacht werden.

Nehmen Sie für eine Dosis von 4,5 mg eine 4,5 mg Filmtablette ein.

Nehmen Sie für eine Dosis von 9 mg zwei 4,5 mg Filmtabletten ein.

Nehmen Sie für eine Dosis von 18 mg eine 18 mg Filmtablette ein.

Nehmen Sie für eine Dosis von 36 mg zwei 18 mg Filmtabletten ein.

#### Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren

Die Behandlung beginnt in der Regel mit einer Dosis von 4,5 mg einmal täglich und wird dann allmählich über einen Zeitraum von drei bis vier Wochen auf die angemessenste Dosis erhöht (siehe oben).

Wenn Sie weniger als 40 kg wiegen, sollten Sie nicht mehr als 18 mg pro Tag einnehmen.

Nehmen Sie die Filmpille(n) einmal täglich morgens mit dem Frühstück ein.

Nehmen Sie nachmittags keine Dosis ein, da Sie sonst möglicherweise Schlafschwierigkeiten haben werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Wakix eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Filmpillen eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an die nächste Notaufnahme oder informieren Ihren Arzt oder Apotheker. Es können Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit oder Reizbarkeit auftreten. Möglicherweise haben Sie auch Schlafschwierigkeiten. Nehmen Sie diese Packungsbeilage und etwaige übrig gebliebene Filmpillen mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Wakix vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein; nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Wakix abbrechen**

Sie sollten Wakix so lange einnehmen, wie von Ihrem Arzt verordnet. Setzen Sie Wakix nicht plötzlich eigenständig ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schlafstörungen, Angst, Reizbarkeit, Depressionen
- Kopfschmerzen, Schwindel (Vertigo), Gleichgewichtsverlust, Zittern
- Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen
- Müdigkeit (Erschöpfung)

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwitzen
- Verminderter oder gesteigerter Appetit
- Ödeme
- Aufregtheit, Nervosität, Sehen oder Hören von Dingen, die nicht wirklich da sind
- Wechselnde Gefühle
- Abnorme Träume
- Anspannung
- Schwierigkeiten, zu Beginn, in der Mitte oder am Ende der Nacht einzuschlafen, Durchschlafstörungen, übermäßige Schläfrigkeit, Somnolenz
- Gleichgültigkeitszustand mit einem Mangel an Emotionen
- Alpträume
- Ruhelosigkeit und Unfähigkeit, still zu bleiben
- Panikreaktionen



- Suizidgedanken
- Verändertes oder gesteigertes sexuelles Interesse
- Plötzliche und vorübergehende Episoden von Muskelschwäche, unkontrollierbare Muskelkrämpfe oder Bewegungen eines Beines
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Migräne
- Epilepsie
- Schwäche
- Bewegungsstörungen, langsame Körperbewegung
- Kribbelndes, kitzelndes, stechendes oder brennendes Gefühl auf der Haut
- Plötzliche und unvorhersehbare Phasen der Beweglichkeit und Unbeweglichkeit
- Gleichgewichtsstörung
- Verminderte Sehschärfe, anormale Kontraktionen bzw. anormales Zucken des Augenlids
- Hören von Geräuschen, wenn keine externen Geräusche vorhanden sind
- Herzrhythmusstörungen, langsamer oder schneller Puls, erhöhter oder verminderter Blutdruck, Hitzewallungen
- Gähnen
- Mundtrockenheit
- Durchfall, Bauchschmerzen, Beschwerden oder Schmerzen im Bauch (Abdomen), Verstopfung, Sodbrennen, Magenschmerzen oder -beschwerden, Gastritis, Übersäuerung des Magen-Darm-Trakts
- Juckreiz, das Gesicht betreffende Hauterkrankung, bei der Nase und Wangen ungewöhnlich gerötet sind, übermäßiges Schwitzen
- Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelsteifheit, Muskelschwäche, Muskel- und Knochenschmerzen, Schmerzen in den Zehen und Fingern
- Anormales Wasserlassen
- Unregelmäßige Uterusblutungen
- Kraftverlust oder extreme Müdigkeit, Brustschmerzen, Unwohlsein, Ödeme
- Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Anomalien bei der Messung der Herzströme (im EKG), anormale Blutwerte in Bezug auf die Leberfunktion.

**Seltene Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Appetitverlust, gesteigerter Appetit
- Anormales Verhalten, Verwirrtheit, depressive Verstimmung, Erregbarkeit, Gefühle emotionalen oder mentalen Unbehagens, Sehen oder Hören von Dingen während des Schlafs, die nicht wirklich da sind
- Verlust des Bewusstseins, Spannungskopfschmerzen, Gedächtnisprobleme, schlechte Schlafqualität
- Abdominale Beschwerden, Probleme oder Schmerzen beim Schlucken, Flatulenz, Entzündung des Verdauungstrakts
- Entzündung der Haut, anormale Lichtempfindlichkeit
- Nackenschmerzen, Brustschmerzen
- Spontanabort
- Schmerzen, nächtliche Schweißausbrüche, Beklemmungsgefühl
- Hohe Konzentrationen des Enzyms Kreatininphosphokinase im Blut, anormale allgemeine körperliche Verfassung, veränderte Werte bei der Messung der Herzströme (EKG)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Wakix aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Wakix enthält**

Der Wirkstoff ist Pitolisant.

#### Wakix 4,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Pitolisanhydrochlorid, entsprechend 4,45 mg Pitolisant.

#### Wakix 18 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Pitolisanhydrochlorid, entsprechend 17,8 mg Pitolisant.

Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350.

### **Wie Wakix aussieht und Inhalt der Packung**

Wakix 4,5 mg ist eine weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 3,7 mm und der Kennzeichnung „5“ auf einer Seite.

Wakix 18 mg ist eine weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 7,5 mm und der Kennzeichnung „20“ auf einer Seite.

Wakix ist in einer Flasche mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Wakix 4,5 mg: Erhältlich in Packungen mit 1 Flasche à 30 Filmtabletten.

Wakix 18 mg: Erhältlich in Packungen mit 1 Flasche à 30 Filmtabletten oder Packungen mit 1 Flasche à 90 Filmtabletten oder Bündelpackungen mit 90 (3 Flaschen à 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankreich

### **Hersteller**

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

Frankreich

Wakix 4,5 mg

Patheon

40 Boulevard de Champaret

38300 Bourgoin-Jallieu

Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Bioprojet Benelux

0032(0)78050202

[info@bioprojet.be](mailto:info@bioprojet.be)

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

00359 88 6666096

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Česká republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

00420 251 512 947

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Danmark**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

0046 70578 61 00

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

[info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)

**Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

00370 672 12222

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Ελλάδα**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

[contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

**España**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

[contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

**France**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

[contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

**Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

00370 672 12222

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Bioprojet Benelux

0032(0)78050202

[info@bioprojet.be](mailto:info@bioprojet.be)

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

0036 1 3192633

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Malta**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

[contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

**Nederland**

Bioprojet Benelux N.V.

088 34 34 100

[info@bioprojet.nl](mailto:info@bioprojet.nl)

**Norge**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

0046 70578 61 00

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Österreich**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

0043 1 503 72 44

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Polska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

0048 22 542 81 80

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Portugal**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

[contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0043 1 503 72 44  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Bioprojet Italia srl  
+39 02 84254830  
[info@bioprojet.it](mailto:info@bioprojet.it)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00370 672 12222  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00407 303 522 42  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0043 1 503 72 44  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00421 902 566 333  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Suomi/Finland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0046 70578 61 00  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Sverige**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0046 70578 61 00  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.