

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Wakix 4,5 mg filmtabletta

Wakix 18 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Wakix 4,5 mg filmtabletta

4,45 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Wakix 18 mg filmtabletta

17,8 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Wakix 4,5 mg filmtabletta

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború, 3,7 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „5” jelzéssel.

Wakix 18 mg filmtabletta

Fehér, kerek, mindkét oldalán domború, 7,5 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalán „20” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Wakix alkalmazása felnőtteknél, serdülőknél és 6 éves vagy annál idősebb gyermekeknél javallott cataplexiával társuló vagy nem társuló narcolepsia kezelésére (lásd még 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az alvászavarok kezelésében jártas orvosnak kell elindítania.

#### Adagolás

##### Felnőttek

A Wakix filmtablettát a legkisebb hatásos dózisban kell alkalmazni a beteg által adott egyedi választól és a toleranciától függően, feltitrálási séma szerint, nem túllépve a napi 36 mg-os dózist:

- 1. hét: 9 mg kezdő dózis (két 4,5 mg-os tablettát) naponta.
- 2. hét: a dózis napi 18 mg-ra (egy 18 mg-os tablettát) növelhető vagy napi 4,5 mg-ra (egy 4,5 mg-os tablettát) csökkenthető.
- 3. hét: a dózis napi 36 mg-ra (két 18 mg-os tablettát) növelhető.

A dózis a kezelőorvos értékelése és a terápiás válasz alapján bármikor csökkenthető (napi 4,5 mg-ra) vagy növelhető (napi 36 mg-ra).

A teljes napi dózist egyetlen adagban kell bevenni reggel, étkezés közben.

#### *Hatásosság fenntartása*

Mivel a hosszú távú hatásosságra vonatkozó adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont), a kezelőorvosnak rendszeresen értékelnie kell a kezelés folyamatos hatásosságát.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

Az időseknél való alkalmazásról korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Ezért az adagolást a betegek vese- és májfunkciója alapján kell beállítani.

##### *Vesekárosodás*

Vesekárosodott betegeknél a megengedett legnagyobb napi dózis 18 mg.

##### *Májkárosodás*

Közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B) szenvedő betegeknél a kezelés elkezdése után két héttel a napi dózis legfeljebb a 18 mg-os megengedett legnagyobb dóziséig növelhető (lásd 5.2 pont). A pitolizant alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

##### *Gyermekek és serdülők*

A Wakixot az optimális dózisban kell alkalmazni a beteg egyéni terápiás választól és a toleranciától függően, felfelé történő dózistitrálási séma szerint, nem túllépve a napi 36 mg (40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél a napi 18 mg) dózist.

- 1. hét: 4,5 mg kezdő dózis (egy 4,5 mg-os tabletta) naponta.
- 2. hét: a dózis napi 9 mg-ra (két 4,5 mg-os tabletta) növelhető.
- 3. hét: a dózis napi 18 mg-ra (egy 18 mg-os tabletta) növelhető.
- 4. hét: 40 kg és ennél nagyobb testtömegű gyermekeknél a dózis napi 36 mg-ra (két 18 mg-os tabletta) növelhető.

A dózis bármikor csökkenthető (napi 4,5 mg-ra) vagy növelhető (legfeljebb napi 36 mg-ra 40 kg vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekeknél, illetve napi 18 mg-ra 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél) a kezelőorvos értékelése és a beteg terápiás válasza alapján.

A teljes napi dózist egyetlen adagban kell bevenni reggel, étkezés közben.

##### *Gyenge metabolizálók*

Az extenzív CYP2D6-metabolizálókkal összehasonlítva magasabb szisztémás expozíciót (akár 3-szorost is) figyeltek meg a gyenge CYP2D6-metabolizálóknál. A feltitrálási sémában a dóziszövelésnél figyelembe kell venni ezt a magasabb expozíciót.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Pszichiátriai kórképek

A pitolizantot körültekintően kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pszichiátriai kórképek, például öngyilkossági gondolatok kockázatával járó súlyos szorongás vagy súlyos depresszió szerepel. Öngyilkossági gondolatokról számoltak be olyan, pitolizanttal kezelt betegeknél, akiknek a kórtörténetében pszichiátriai rendellenességek szerepeltek.

##### Máj- vagy vesekárosodás

Azoknál a betegeknél, akiknél vagy vese-, vagy közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh B) áll fenn, a pitolizantot körültekintően kell alkalmazni, és az adagolási sémát a 4.2 pontban foglaltaknak megfelelően kell beállítani.

##### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A pitolizant alkalmazásakor gyomorpanaszokban megnyilvánuló reakciókat jelentettek, ezért körültekintően kell alkalmazni savtermeléssel összefüggő emésztési zavarokkal küzdő betegeknél (lásd 4.8 pont), illetve a gyomrot irritáló gyógyszerekkel, például kortikoszteroidokkal vagy nem szteroid gyulladásgátlóval (NSAID) való egyidejű alkalmazásakor.

##### Táplálkozási betegségek és tünetek

A pitolizantot körültekintően kell alkalmazni jelentősen elhízott vagy súlyosan anorexiás betegeknél (lásd 4.8 pont). Jelentős testtömegváltozás esetén a kezelőorvosnak újra kell értékelnie a kezelést.

##### Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Két célzott QT-vizsgálatban a pitolizant szupraterápiás dózisa (a terápiás dózis 3–6-szorosa, azaz 108–216 mg) a QTc-szakasz enyhe vagy mérsékelt megnyúlását (10–13 ms) eredményezték. Klinikai vizsgálatokban nem azonosítottak specifikus kardiológiai biztonságossági szignálokat a pitolizant terápiás dózisaiban alkalmazásakor. Ennek ellenére, gondos monitorozásra van szükség (lásd 4.5 pont) olyan szívbetegek esetében, akiket egyidejűleg egyéb, a QT-szakaszt megnyújtó vagy ismertén a repolarizációs zavarok kockázatát fokozó gyógyszerekkel kezelnek, illetve akik egyidejűleg a pitolizant  $C_{max}$ -értékét és AUC arányát jelentősen növelő gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont), vagy súlyos vese-, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvednek (lásd 4.4 pont).

##### Epilepszia

Állatkísérletekben görcsrohamokat jelentettek nagy dózisok alkalmazásakor (lásd 5.3 pont). Klinikai vizsgálatokban egy esetben az epilepszia súlyosbodását jelentették egy epilepsziás betegnél. Súlyos epilepsziás betegeknél körültekintően kell eljárni.

##### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és még legalább 21 napig annak befejezése után (a pitolizant és metabolitjai felezési ideje alapján). A pitolizant csökkentheti a hormontartalmú fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért más hatásos fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell, ha a nőbeteg hormontartalmú fogamzásgátlókat használ (lásd 4.5 és 4.6 pont).

##### Gyógyszerkölsönhatások

Kerülni kell a pitolizant és a szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztrátok kombinációját (lásd 4.5 pont).

#### Rebound hatás

Rebound hatást nem jelentettek klinikai vizsgálatokban. Mindazonáltal a kezelés leállítását monitorozás mellett kell végezni.

#### Gyógyszerabúzus

A klinikai adatok alapján a pitolizantnak nincs abúzuspotenciálja, vagy ha van, akkor alacsony mértékű (specifikus, az abúzuspotenciál embereknél végzett vizsgálat 36 és 216 mg közötti dózisok alkalmazásával felnőtteknél, valamint megfigyelt, abúzussal összefüggő mellékhatások 3. fázisú vizsgálatokban).

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

#### Antidepresszánsok

A tri- vagy tetraciklusos antidepresszánsok (pl. imipramin, klomipramin, mirtazapin) csökkenthetik a pitolizant hatásosságát, mivel hisztamin H1-receptor-antagonista hatást fejtenek ki, és valószínűleg semlegesítik a kezelés következtében az agyban felszabaduló endogén hisztamin hatását.

#### Antihisztaminok

A vér-agy gáton átjutó antihisztaminok (H1-receptor-antagonisták) (pl. feniramin-maleát, klórfeniramin, difenhidramin, prometazin, mepiramin, doxilamin) csökkenthetik a pitolizant hatásosságát.

#### A QT-szakaszt megnyújtó vagy a repolarizációs zavarok kockázatát ismertén fokozó hatóanyagok

A pitolizantnak és ezeknek a hatóanyagoknak a kombinált alkalmazását gondos monitorozás mellett kell végezni (lásd 4.4 pont).

#### Farmakokinetikai interakciók

##### *A pitolizant metabolizmusát befolyásoló gyógyszerek*

##### - Enziminduktorok

A pitolizant egyidejű alkalmazása többszöri dózisban adott rifampicinnel jelentősen, kb. 39%-kal csökkenti a pitolizant átlagos  $C_{max}$ -értékét, illetve 50%-kal csökkenti az AUC arányát. Ezért a pitolizant és erős CYP3A4-induktorok (pl. rifampicin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin) együttes alkalmazásakor körültekintően kell eljárni. Erős CYP3A4-indukáló hatása miatt a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) és a pitolizant egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni. Klinikai monitorozásra van szükség, amikor a két hatóanyagot együtt adják, és a dózisnak a kombinált kezelés ideje alatt történő módosításakor, valamint egy héttel az induktor kezelés után. Egy többdózisos klinikai vizsgálatban a pitolizant és a probenecid kombinációja körülbelül 34%-kal csökkenti a pitolizant AUC-értékét.

##### - CYP2D6-inhibitorok

A pitolizant egyidejű alkalmazása paroxetinrel jelentősen, kb. 47%-kal növeli a pitolizant átlagos  $C_{max}$  értékét, illetve 105%-kal növeli az  $AUC_{0-72h}$  arányát. A 2-szeresére nőtt pitolizant-expozíció miatt körültekintően kell eljárni a pitolizant és CYP2D6-inhibitorok (pl. paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin, bupropion, kinidin, terbinafin, cinakalcet) együttes alkalmazásakor. A kombinációs kezelés ideje alatt akár a dózis módosítása is megfontolandó.

## *Gyógyszerek, amelyek metabolizmusát befolyásolhatja a pitolizant*

### - CYP3A4- és CYP2B6-szubsztrátok

*In vitro* adatok alapján a pitolizant és fő metabolitjai indukálhatják a CYP3A4-et és a CYP2B6-ot terápiás koncentrációkban, valamint extrapolációval a CYP2C-t, UGT-eket és a P-gp-t. Ennek az interakciónak a nagyságáról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Ezért kerülni kell a pitolizant és a szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztrátok (pl. immunszuppresszánsok, docetaxel, kinázgátlók, ciszaprid, pimozid, halofantrin) kombinációját (lásd 4.4 pont). Egyéb CYP3A4-, CYP2B6- (pl. efavirenz, bupropion), CYP2C- (pl. repaglinid, fenitoin, warfarin), P-gp- (pl. dabigatran, digoxin) és UGT- (pl. morfin, paracetamol, irinotekán) szubsztrátok alkalmazásakor körültekintően kell eljárni, a hatásosság klinikai monitorozásával.

Kerülni kell az orális fogamzásgátlók és a pitolizant egyidejű alkalmazását, és más megbízható fogamzásgátló módszert kell használni.

### - OCT1-szubsztrátok

A pitolizant több mint 50%-os gátló hatást fejt ki az OCT1-gyel (szerves kationtranszporter 1) szemben 1,33  $\mu\text{M}$  mellett, a pitolizant extrapolált  $\text{IC}_{50}$  értéke 0,795  $\mu\text{M}$ .

Még akkor is, ha ennek a hatásnak a klinikai jelentőségét nem igazolták, körültekintés javasolt a pitolizant és egy OCT1-szubsztrát (pl. metformin (biguanidok)) együttes alkalmazásakor (lásd 5.2 pont).

A pitolizant és a narcolepsia kezelésére általában alkalmazott modafinil vagy nátrium-oxibát terápiás dózisokban adott kombinációját egészséges önkénteseknél értékelték. Klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszerkölesönhatást nem igazoltak sem a modafinillel, sem a nátrium-oxibáttal.

## Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és még legalább 21 napig annak befejezése után (a pitolizant és metabolitjai felezési ideje alapján). A pitolizant és metabolitjai csökkenthetik a hormontartalmú fogamzásgátlók hatékonyságát. Ezért más hatásos fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell, ha a nő hormontartalmú fogamzásgátlókat használ (lásd 4.5 pont).

### Terhesség

A pitolizant terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem, illetve korlátozottan áll rendelkezésre információ. Állatkísérletekben reprodukciós toxicitást mutattak ki, beleértve a teratogenitást is. Kimutatták, hogy patkánynál a pitolizant és metabolitjai átjutnak a placentán (lásd 5.3 pont).

A pitolizant alkalmazása nem javasolt terhesség ideje alatt, kivéve, ha annak potenciális kedvező hatása meghaladja a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

### Szoptatás

Állatkísérlet igazolta, hogy a pitolizant és metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Ezért a pitolizant-kezelés ideje alatt a szoptatás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### Termékenység

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a pitolizant hatást fejt ki az ondó jellemzőire, anélkül, hogy jelentősen befolyásolná a hím egyedek reprodukciós teljesítményét vagy a kezelt nőstényeknél csökkentené az élő magzatok százalékos arányát (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pitolizant kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A kórosan aluszékony, pitolizantot szedő betegeket tájékoztatni kell, hogy az éberségük esetleg nem tér vissza a normális szintre. A napközben rendkívül aluszékony betegeknél, köztük a pitolizantot szedőknél is, gyakran újra kell vizsgálni az aluszékonyosság mértékét, és szükség esetén azt kell tanácsolni nekik, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne végezzenek egyéb, potenciálisan veszélyes tevékenységet.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Felnőtt betegeknél a pitolizant alkalmazásakor jelentett leggyakoribb gyógyszer okozta mellékhatások a következők voltak: insomnia (8,4%), fejfájás (7,7%), hányinger (4,8%), szorongás (2,1%), ingerlékenység (1,8%), szédülés (1,4%), depresszió (1,3%), tremor (1,2%), alvászavarok (1,1%), fáradékonyság (1,1%), hányás (1,0%), vertigo (1,0%), dispepsia (1,0%), súlygyarapodás (0,9%), gyomortáji fájdalom (0,9%). A legsúlyosabb mellékhatások a rendellenes testsúlycsökkenés (0,09%) és a spontán vetélés (0,09%).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A pitolizant alábbi mellékhatásait narcolepsia és más indikációk klinikai vizsgálataiban figyelték meg; a mellékhatások a MedDRA preferált kifejezések szerint, szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak felsorolva; a gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak megadva:

Szervrendszeri kategória	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy Fokozott étvágy Folyadék-visszatartás	Anorexia Hiperfágia Étvágyzavar

Pszichiátriai kórképek	<p>Insomnia Szorongás Ingerlékenység Depresszió Alvászavar</p>	<p>Agitáció Hallucináció Vizuális, akusztikus hallucináció Érzelmi labilitás Szokatlan álmok Dyssomnia Insomnia az éjszaka közepén Kezdeti insomnia Terminális insomnia Idegesség Feszültség Apátia Rémálmok Nyugtalanlás Pánikroham Csökkent libidó Fokozott libidó Öngyilkossági gondolatok</p>	<p>Viselkedészavar Zavartság Levertség Izgatottság Kényszergondolatok Diszfória Hipnopompikus hallucináció Depresszív tünet Hipnagóg hallucináció Szellemi károsodás</p>
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<p>Fejfájás Szédülés Tremor</p>	<p>Diszkinézia Egyensúlyzavar Cataplexia Figyelemzavar Disztónia „On-off” jelenség Hiperszomnia Migrén Pszichomotoros hiperaktivitás Nyugtalan láb szindróma Aluszékonyság Epilepszia Bradikinézia Paresztézia</p>	<p>Eszméletvesztés Tenziós fejfájás Memóriakárosodás Rossz minőségű alvás</p>
Szembetegségek és szemészeti tünetek		<p>Csökkent látásélesség Blepharospasmus</p>	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<p>Vertigo</p>	<p>Fülzúgás</p>	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		<p>Extraszisztolék Bradikardia</p>	
Érbetegségek és tünetek		<p>Hypertensio Hypotensio Hőhullámok</p>	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		<p>Ásítás</p>	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<p>Hányinger Hányás Diszpepszia</p>	<p>Szájszárazság Hasi fájdalom Hasmenés Hasi diszkomfortérzés Gyomortáji fájdalom Székrekedés Gastrooesophagealis reflux Gastritis</p>	<p>Haspuffadás Diszfágia Fokozott bélgázképződés Odinofágia Enterokolitisz</p>



		Gastrointestinalis fájdalom Gyomorsavtúltengés Orális paresztézia Gyomortáji diszkomfortérzés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Eritéma Pruritusz Bőrkiütés Hiperhidrózis Verejtékezés	Toxikus bőrkiütés Fényérzékenység
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom Hátfájás Izommerevség Izomgyengeség Musculoskeletalis fájdalom Izomfájdalom Végtagfájdalom	Nyakfájás Mellkasi csont- és izomfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Gyakori vizezés	
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek			Spontán vetélés
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Menstruáción kívüli vérzés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság	Aszténia Mellkasi fájdalom Szokatlan érzés Rossz közérzet Ödéma Perifériás ödéma	Fájdalom Éjszakai verejtékezés Nyomasztó érzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testtömeg-gyarapodás Testtömegcsökkenés Emelkedett májenzimszintek QT-szakasz megnyúlása az EKG-n Emelkedett pulzusszám Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint	Emelkedett kreatin-foszfokináz-szint Általános fizikai állapot romlása Repolarizációs zavar az EKG-n T-hullám inverziója az EKG-n

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Fejfájás és insomnia*

Klinikai vizsgálatokban fejfájás és insomnia eseteiről számoltak be (7,7–8,4%). Ezeknek a mellékhatásoknak a többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. Ha a tünetek tartósan fennállnak, meg kell fontolni a napi dózis csökkentését vagy a kezelés megszakítását.

### Emésztési zavarok

Klinikai vizsgálatokban savtúltengés okozta emésztési zavarokat jelentettek a pitolizanttal kezelt betegek 3,5%-ánál. Ezek a hatások többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Ha a mellékhatások tartósan fennállnak, protonpumpagátlós korrekatív kezelést lehet indítani.

### Gyermekek és serdülők (6 és betöltött 18. életév közötti életkor)

A gyermekeket és serdülőket kettős vak, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban tanulmányozták; összesen 73, cataplexiával társuló vagy nem társuló narcolepsiában szenvedő gyermeket és serdülőt kezeltek pitolizanttal 8 hétig.

Gyermekeknél és serdülőknél a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossági foka hasonló volt, mint a felnőtteknél. Ebben a populációban leggyakrabban a következő gyógyszer mellékhatásokat jelentették: fejfájás (11%), insomnia (5,5%), hipertensio (2,7%).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

A Wakix túladagolásának tüneteinek közé tartozhatnak a következők: fejfájás, insomnia, ingerlékenység, hányinger és hasi fájdalom.

### Kezelés

Túladagolás esetén hospitalizáció és az életfunkciók monitorozása javasolt. Nincs egyértelműen azonosított antidotum.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC kód: N07XX11.

### Hatásmechanizmus

A pitolizant nagy hatékonyságú, orálisan aktív hisztamin H3-receptor-antagonista/inverz agonista, amely a hisztamin-autoreceptorok gátlása révén fokozza az agyban az élnétség fenntartásában fontos szerepet játszó, és az egész agyra hatást kifejtő hisztaminerg neuronok aktivitását. A pitolizant módosítja a különböző neurotranszmitter rendszereket is, fokozva az acetilkolin, a noradrenalin és a dopamin felszabadulását az agyban. A pitolizant esetében azonban nem igazolták a dopamin fokozott felszabadulását a striatalis komplexben, beleértve a nucleus accumbens is.

### Farmakodinámiás hatások

Cataplexiával társuló vagy nem társuló narcolepsiában szenvedő betegeknél a pitolizant javítja az ébrenlét és a nappali éberség szintjét és időtartamát, amit az ébrenlét fenntartásának képességét mérő [pl. ébren maradási teszt Maintenance of Wakefulness Test, MWT]) és a figyelem fenntartásának képességét mérő [pl. vigiliásvizsgálat Sustained Attention to Response Task, SART]) objektív tesztekkel értékelték.

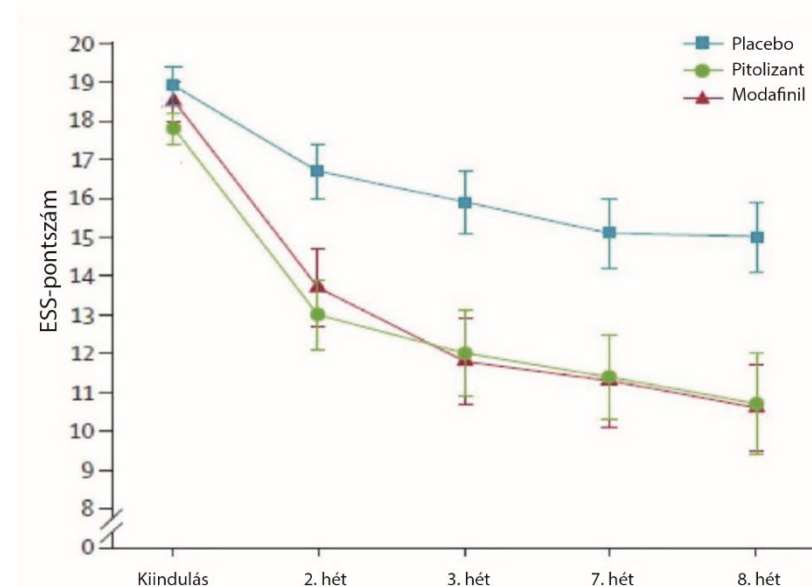
## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### Felnőttek

A narcolepsia (cataplexiával vagy a nélkül) krónikus állapot. A legfeljebb napi egyszeri 36 mg dózisban alkalmazott pitolizant hatásosságát a cataplexiával társuló vagy nem társuló narcolepsia kezelésében két fő, 8 hétig tartó multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálatban (Harmony I és Harmony CTP) igazolták. A hasonló elrendezésű Harmony Ibis vizsgálatban az adagot napi egyszeri 18 mg-ra korlátozták. A Wakix hosszú távú biztonságossági adatai ebben az indikációban a nyílt, hosszú távú HARMONY III vizsgálatban találhatóak.

A kettős vak, randomizált pivotális vizsgálatban (Harmony 1), amelyben a készítményt placebóval és modafinillel (napi 400 mg) hasonlították össze rugalmas dózismódosításos, párhuzamos csoportokban, 94 beteg vett részt (31 beteget pitolizanttal, 30-at placebóval, 33-at pedig modafinillel kezeltek). Az adagolást napi egyszeri 9 mg-mal kezdték, majd a hatásossági válasz és a tolerancia alapján naponta egyszer, 1 hetes időközökkel adott 18 mg-ra vagy 36 mg-ra emelték. A betegek többsége (60%) elérte a napi egyszeri 36 mg dózist. A pitolizant által a fokozott napközbeni aluszékonyságra (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) gyakorolt hatás mérésére az Epworth aluszékonysági skálán (Epworth Sleepiness Scale, ESS) elért pontszámot alkalmazták elsődleges hatásossági kritériumként. A pitolizanttal elért eredmények jelentősen jobbák voltak a placebót kapó csoportban elért eredményeknél (átlagos eltérés:  $-3,33$ ; 95%-os CI  $[-5,83$ -tól  $-0,83$ -ig];  $p < 0,05$ ), de nem különböztek jelentősen a modafinil-csoportban elért eredményektől (átlagos eltérés:  $0,12$ ; 95%-os CI  $[-2,5$ -től  $2,7$ -ig]). A két aktív hatóanyag ébresztő hatását hasonló arányokban figyelték meg (1. ábra).

**1. ábra: Az Epworth aluszékonysági skála (ESS) pontszámában a kiindulástól a 8. hétig bekövetkezett változások (átlag  $\pm$  SEM [standard error, középérték]) a Harmony 1 vizsgálatban**



Az Epworth-pontszámra gyakorolt hatást alátámasztották az éberség és a figyelem két laboratóriumi vizsgálatában [Maintenance of Wakefulness Test (MWT) ( $p=0,044$ ) és Sustained Attention to Response (SART) ( $p = 0,053$ , kis híján szignifikáns)].

A cataplexiás rohamok gyakorisága az ezt a tünetet mutató betegeknél jelentősen csökkent ( $p=0,034$ ) a pitolizant alkalmazásakor ( $-65\%$ ), a placebóval összehasonlítva ( $-10\%$ ). A cataplexia napi előfordulási aránya (geometriai átlag)  $0,52$  volt a kiinduláskor és  $0,18$  a záróviziten a pitolizant

esetében, illetve 0,43 a kiinduláskor és 0,39 a záróviziten a placebo esetében, az arányhányados pedig  $rR=0,38$  [0,16; 0,93] volt ( $p=0,034$ ).

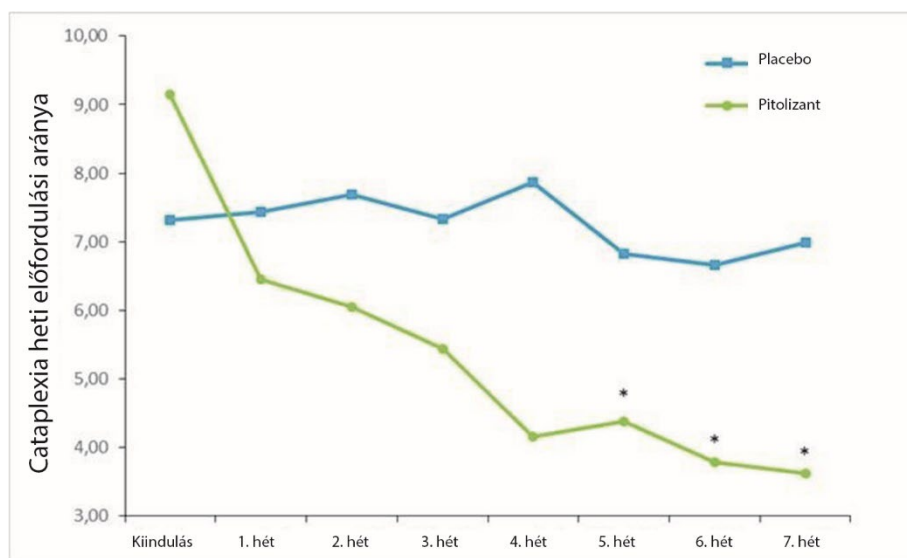
A második kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálatba (Harmony Ibis) 165 beteget választottak be (67-et pitolizanttal, 33-at placebóval, 65-öt pedig modafinillel kezeltek). A vizsgálat elrendezése hasonló volt a Harmony I vizsgálatéval, kivéve hogy a pitolizantnak a betegek 75%-a által elért legmagasabb dózisa napi 18 mg volt a Harmony I-ben alkalmazott 36 mg helyett. Mivel az eredmények jelentős kiegyensúlyozatlansága a vizsgálóhelyek klaszter-csoportosításával vagy anélkül történő összehasonlításához vezetett, a legkonzervatívabb módszer az ESS-pontszám nem szignifikáns csökkenését mutatta ki a pitolizant esetében a placebóhoz képest (pitolizant-placebo=-1,94,  $p=0,065$ ). A napi egyszeri 18 mg-os dózis alkalmazásakor a cataplexia arányára vonatkozó eredmények nem voltak összhangban az első kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálat (napi egyszeri 36 mg) eredményeivel.

Az éberséget és a figyelmet mérő két objektív teszt, azaz az MWT és az SART eredményeinek javulása a pitolizanttal szignifikáns volt a placebóval elérthez képest ( $p=0,009$ , illetve  $p=0,002$ ), és nem volt szignifikáns a modafinillel elérthez képest ( $p=0,713$ , illetve  $p=0,294$ ).

A Harmony CTP elnevezésű, a pitolizantot placebóval összehasonlító szupportív, kettős vak, randomizált, párhuzamos csoportos vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsa a pitolizant hatásosságát olyan narcolepsiás betegeknél, akiknél nagy gyakorisággal fordult elő cataplexia. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a cataplexiás rohamok heti átlagos számában a kiindulási 2 hét és a vizsgálat végi 4 hetes stabil kezelési időszak között bekövetkezett változás volt. A vizsgálatba 105 olyan narcolepsiás beteget vontak be, akiknél a kiinduláskor nagy heti gyakorisággal jelentkezett cataplexia (54 beteget pitolizanttal, 51-et placebóval kezeltek). Az adagolást napi egyszeri 4,5 mg-mal kezdték, majd a hatásossági válasz és a tolerancia alapján naponta egyszer, 1 hetes időközökkel adott 9 mg-ra, 18 mg-ra vagy 36 mg-ra emelték. A betegek többsége (65%) elérte a napi egyszeri 36 mg dózist.

Az elsődleges hatásossági végpontot jelentő cataplexiás epizódok heti arányát (Weekly Rate of Cataplexy, WRC) tekintve a pitolizanttal elért eredmények jelentősen jobbak voltak a placebo csoport eredményeinél ( $p<0,0001$ ), progresszív 64%-os csökkenést mutattak a kiindulástól kezdve a kezelés végéig (2. ábra). A kiinduláskor a WRC geometriai átlaga 7,31 (medián=6,5 [4,5; 12]) és 9,15 (medián=8,5 [5,5; 15,5]) volt a placebót, illetve a pitolizantot kapó csoportban. A stabil időszak folyamán (a kezelés végéig) a WRC geometriai átlaga 6,79-re (medián=6 [3; 15]) és 3,28-ra (medián=3 [1,3; 6]) csökkent a placebót, illetve a pitolizantot kapó csoportban azoknál a betegeknél, akiknél legalább egy cataplexiás epizód lépett fel. A pitolizantot kapó csoportban nagyjából fele akkora WRC-t figyeltek meg, mint placebót kapó csoportban: a pitolizant hatásának mértékét a placebóéhoz képest az  $rR(Pt/Pb)$  arányhányados foglalta össze,  $rR=0,512$ ; 95%-os CI [0,435–0,603];  $p<0,0001$ ). A pitolizant hatásának mértéke a placebóéhoz képest a WRC-re alkalmazott, a kiindulási adatokat továbbvivő (BOCF) modell alapján – amelyben a központot állandó hatásként vették figyelembe – 0,581, 95%-os CI [0,493–0,686];  $p<0,0001$  volt.

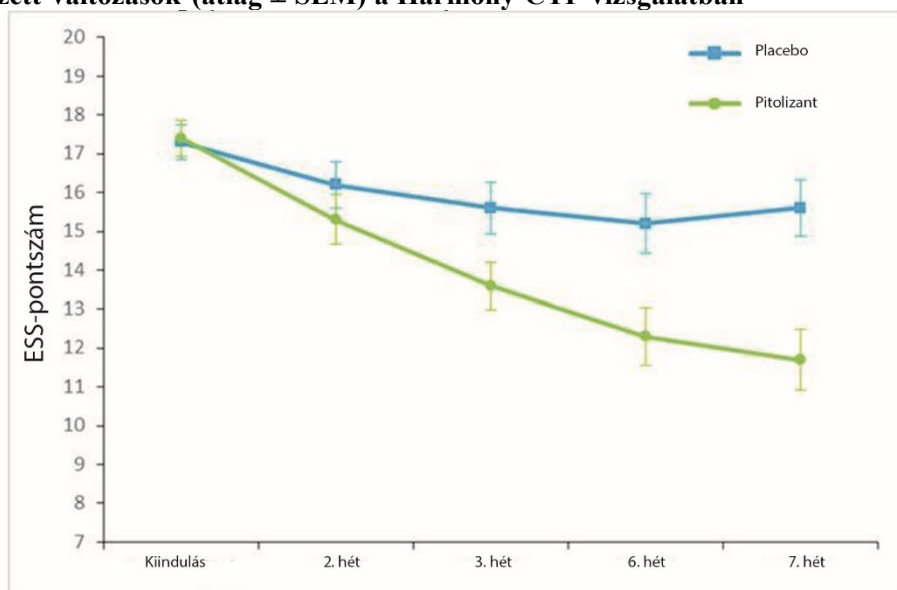
**2. ábra: A cataplexiás epizódok heti számában a kiindulástól a 7. hétig bekövetkezett változások (geometriai átlag) a Harmony CTP vizsgálatban**



\* $p < 0,0001$  a placebóhoz képest

A pitolizant által az EDS-re gyakorolt hatást is értékelték ebben a populációban az ESS-pontszám alapján. A pitolizant-csoportban az ESS jelentősen csökkent a kiindulás és a kezelés vége között a placebo-csoporthoz képest, a megfigyelt átlagos változás  $-1,9 \pm 4,3$  és  $-5,4 \pm 4,3$  (átlag  $\pm$  szórás) volt a placebo, illetve a pitolizant esetében ( $p < 0,0001$ ) (3. ábra). Ezt az EDS-re kifejtett hatást az ébren maradási teszt (MWT) eredményei megerősítették. A hányadosok ( $MWT_{\text{záró}}/MWT_{\text{indulási}}$ ) geometriai átlaga 1,8 (95%-os CI: 1,19–2,71,  $p = 0,005$ ) volt. A pitolizant-csoportban az MWT-értéke 80%-kal magasabb volt, mint a placebo-csoportban.

**3. ábra: Az Epworth aluszékonysági skála (ESS) pontszámában a kiindulástól a 7. hétig bekövetkezett változások (átlag  $\pm$  SEM) a Harmony CTP vizsgálatban**



A nyílt, hosszú távú, III. fázisú vizsgálatban (HARMONY III) a pitolizant hosszú távú biztonságosságát értékelték narcolepsiában szenvedő betegeknél (cataplexiával vagy a nélkül) 12 hónapon keresztül és még legfeljebb 5 éves kiterjesztett időszakban. A 12 hónapos utánkövetési szakaszba 102, a cataplexiával társuló vagy nem társuló narcolepsiában szenvedő beteget vontak be. 68 beteg teljesítette az első 12 hónapos időszakot. A 2, 3, 4 és 5 éves utánkövetési időszakot 45, 38, 34, illetve 14 beteg teljesítette.

A vizsgálat során a betegek 85%-a kapta a napi 36 mg maximális dózist. 12 hónapig tartó kezelés után a még részt vevő betegeknek kapott ESS-pontszám alapján az EDS javulása ugyanolyan mértékű, mint a narcolepsiás betegeknek végzett többi vizsgálatban megfigyelt javulás. Az átlagos ESS-pontszám csökkenése (SD) –3,62 (4,63) volt 1 év eltelte után.

12 hónapig tartó pitolizant-kezelést követően csökkent egyes tünetek, úgymint az alvási rohamok, az alvási bénulás, a cataplexia és a hallucinációk gyakorisága.

Jelentős biztonságossági aggály nem merült fel. A megfigyelt biztonságossági eredmények hasonlóak voltak a korábbi vizsgálatokban jelentett eredményekhez, amelyekben a pitolizantot csak legfeljebb 3 hónapig, naponta egyszer 36 mg dózisban alkalmazták.

### Gyermekek és serdülők

A legfeljebb napi egyszeri 36 mg dózisban alkalmazott pitolizant hatásosságát a cataplexiával társuló vagy nem társuló narcolepsia kezelésében 6 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekeknek és serdülőknek vizsgálták 8 hétig tartó multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálatban. A vizsgálatba 110 beteget vontak be (72 beteget a pitolizant-csoportba, 38-at a placebocsoportba). A dózist napi egyszeri 4,5 mg-mal kezdték, majd a hatásossági válasz és a tolerancia alapján naponta egyszer, 1 hetes időközökkel adott 18 mg-ra vagy 36 mg-ra emelték. A 40 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek továbbra is a 18 mg-os legnagyobb dózist alkalmazták. A betegek többsége (60%) elérte a napi egyszeri 36 mg dózist. 35 beteg (31,8%) 6 és 11 év közötti, 75 beteg (68,2%) pedig 12 és betöltött 18. életév közötti volt. A pitolizant által a fokozott napközbeni aluszékonyságra (Excessive Daytime Sleepiness, EDS) és cataplexiára (CTP) kifejtett hatás mérésére az Ullanlinna Narcolepszia Skálán (UNS) elért összpontszámban a kiindulástól a kettős vak időszak végéig bekövetkezett változást alkalmazták elsődleges hatásossági kritériumként. Az UNS becsült LS átlagainak különbsége (SE) [95%-os CI] a kezelési csoportok között (pitolizant mínusz placebo) –3,69 (1,37) [–6,38; –0,99] volt,  $p=0,0073$ .

A másodlagos végpontok közé tartozott a gyermekkori napközbeni aluszékonysági skála (paediatric daytime sleepiness scale, PDSS), UNS-cataplexia (CTP) alpontszáma és a cataplexia heti aránya (weekly rate of cataplexy, WRC). A PDSS-összpontszám becsült LS átlagainak különbsége (SE) [95%-os CI] a kezelési csoportok között (pitolizant mínusz placebo) –3,41 (1,07) [–5,52; –1,31] volt,  $p=0,0015$ .

Az 1-es típusú narcolepsiában szenvedő betegek alcsoportjában, akiknél nem volt szükség minimális cataplexiára a beválasztáskor (N=61 a pitolizant-csoportban; N=29 a placebocsoportban), a kezelési csoportok közötti UNS-CTP alpontszám LS átlagának különbsége (SE) [95%-os CI] (pitolizant mínusz placebo) –1,77 (0,78) [–3,29; –0,24] volt,  $p=0,0229$ , és a pitolizant-csoportbeli WRC és a placebocsoportbeli WRC közötti, a kiindulási értékre korrigált arányhányados a pitolizant irányába tolódott el (0,42 [95%-os CI: 0,18; 1,01],  $p=0,0540$ ).

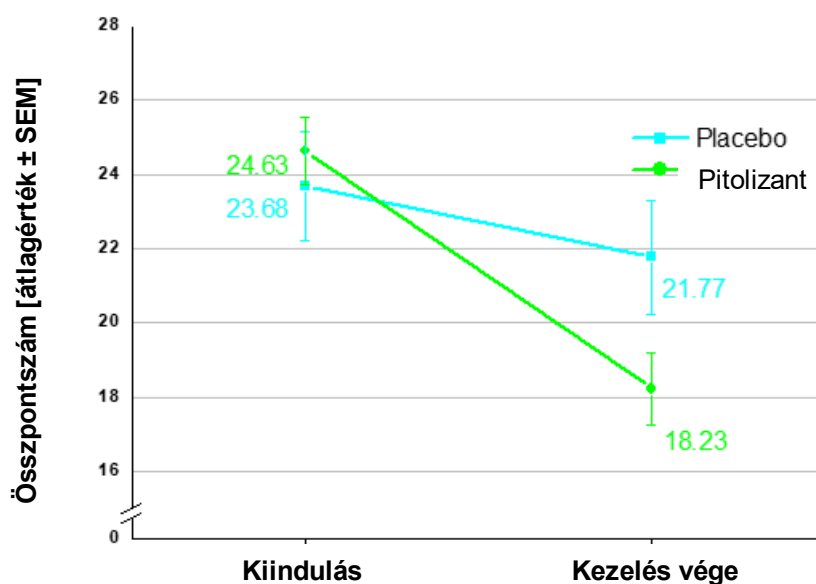
### **1. táblázat: III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálat 8 hetes hatásossági eredményeinek áttekintése**

	<b>Placebo (n=38)</b>	<b>Pitolizant (n=72)</b>
<b>Ullanlinna Narcolepszia Skála (UNS)</b>		
<i>Összesített pontszám</i>		
Kiindulási átlag (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Kezelés végi átlag (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
LS átlag (SE) – változás a kiinduláshoz képest	–2,60 (1,35)	–6,29 (1,14)
Becsülés, 95%-os CI		–3,69 (–6,38; –0,99)
p-érték		0,0073
<b>Gyermeekkori napközbeni aluszékonysági skála</b>		
Kiindulási átlag (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
A kezelés végi átlag (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
LS átlag (SE) – változás a kiinduláshoz képest	–2,11 (0,89)	–5,53 (0,66)
Becsülés, 95%-os CI		–3,41 (–5,52; –1,31)
p-érték		0,0015
	<b>Placebo (n=29)</b>	<b>Pitolizant (n=61)</b>

UNS-Cataplexia alpontszám*		
Kiindulási átlag (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
A kezelés végi átlag (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
LS átlag (SE) – változás a kiinduláshoz képest	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Becslés, 95%-os CI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-érték		0,0229
A cataplexia heti aránya*		
Kiindulási átlag (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
LS átlag (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Becslés, 95%-os CI		0,42 (0,18; 1,01)
p-érték		0,0540

\*csak I. típusú narkolepsiában szenvedő betegeknél mérik

**4. ábra** Változás az Ullanlinna Narkolepszia Skálán elért összpontszám átlagában (átlag ± SEM) a kiindulástól a kezelés végéig (teljes elemzési halmaz)



Kiindulás = [V1 pontszám (D-14) + V2 pontszám (D0)]/2

Kezelés vége = [V6 pontszám (D49) + V7 pontszám (D56)]/2

SEM = az átlagérték standard hibája

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egészséges önkénteseknél a pitolizant-expozíciót több mint 200 alany részvételével végzett vizsgálatokban mérték, akik egyetlen adagban kaptak legfeljebb 216 mg-os pitolizant-dózist legfeljebb 28 napon keresztül.

### Felszívódás

A pitolizant jól és gyorsan felszívódik. A plazmában a csúskoncentrációt az adagolás után kb. három órával érte el.

### Eloszlás

A pitolizant nagymértékben (>90%) kötődik a szérumfehérjékhez, és nagyjából egyenlő mértékben oszlik el a vörösvértestekben és a plazmában.

### Biotranszformáció

A pitolizant metabolizmusát embernél teljeskörűen feltárták. A fő nem konjugált metabolitok több pozícióban hidroxilált származékok, valamint a pitolizant lehasadt formái, amelyek a vizeletben és a szérumban megtalálható inaktív fő karboxilsav metabolitokhoz vezetnek. Ezek a CYP3A4 és a CYP2D6 hatásának következtében képződnek. Számos konjugált metabolitot azonosítottak, közülük a legfontosabbak (amelyek inaktívak) a pitolizant savas metabolitjának két glicin konjugátuma, valamint a monohidroxi telítetlen pitolizant keton metabolitjának glükuronidja.

A máj mikroszómáin a pitolizant és annak fő metabolitjai nem gátolják jelentősen a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 vagy CYP3A4 citokrómok és az UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 és UGT2B7 uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz izoformák aktivitását 13,3  $\mu\text{M}$  koncentrációig, amely lényegesen magasabb a terápiás dózissal elért szinteknél. A pitolizant közepes erősséggel gátolja a CYP2D6 aktivitását ( $\text{IC}_{50} = 2,6 \mu\text{M}$ ).

A pitolizant *in vitro* indukálja a CYP3A4-et, a CYP1A2-t és a CYP2B6-ot. Klinikailag releváns kölcsönhatások várhatók CYP3A4- és CYP2B6-szubsztrátokkal, valamint extrapolációval az UGT-, CYP2C- és P-gp-szubsztrátokkal (lásd 4.5 pont).

*In vitro* vizsgálatok szerint a pitolizant nem szubsztrátja és nem inhibitora a humán P-glikoproteinek és az emlőrák rezisztencia proteinek (BCRP). A pitolizant nem szubsztrátja az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak. A pitolizant nem gátolja jelentősen az OAT1-et, OAT3-at, OCT2-t, OATP1B1-et, OATP1B3-at, MATE1-et és MATE2K-t a vizsgált koncentrációban. A pitolizant több mint 50%-os gátló hatást fejt ki az OCT1-gyel (szerves kationtranszporter 1) szemben 1,33  $\mu\text{M}$  mellett, a pitolizant extrapolált  $\text{IC}_{50}$  értéke 0,795  $\mu\text{M}$  (lásd 4.5 pont).

### Elimináció

A pitolizant felezési ideje a plazmában 10–12 óra. Ismételt alkalmazást követően a dinamikus egyensúlyi állapotot („steady state”) 5–6 napig tartó, 100% körüli megemelkedett szérumkoncentrációhoz vezető adagolás után éri el. Az egyének közötti variabilitás meglehetősen nagy, egyes önkénteseknél kiugróan magas profillal (toleranciával kapcsolatos problémák nélkül).

Az elimináció főként a vizelettel történik (kb. 63%) egy inaktív, nem konjugált metabolit (BP2.951) és egy glicin konjugált metabolit formájában. A dózis 25%-a a kilélegzett levegővel választódik ki, míg egy kisebb része (<3%) a székletben jelenik meg, ahol a pitolizant vagy a BP2.951 mennyisége elhanyagolható volt.

### Linearitás/nem-linearitás

Amikor a pitolizant dózisát megkétszerezik 27-ről 54 mg-ra, az  $\text{AUC}_{0-\infty}$  kb. a 2,3-szeresére emelkedik.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

68 és 80 év közötti életkorú betegeknél a pitolizant farmakokinetikája nem tér el a fiatalabb betegeknél (18 és 45 év közöttieknél) megfigyelt farmakokinetikától. 80 év felett a kinetikai jellemzők enyhén módosulnak, de nem klinikailag releváns mértékben. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre az időseknél való alkalmazásról. Ezért az adagolást vese- és májfunkciójuk alapján kell beállítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### *Vesekárosodás*

Károsodott vesefunkciójú betegeknél (2 és 4 közötti stádium a krónikus vesebetegség nemzetközi osztályozása szerint, vagyis a kreatinin-clearance 15 és 89 ml/perc között van), a  $C_{\text{max}}$  és az AUC általában 2,5-szeresére nőtt, de ez nem befolyásolta a felezési időt (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A) szenvedő betegeknél nem voltak szignifikáns változások a farmakokinetika tekintetében a normál májfunkciójú, egészséges önkénteseknél megfigyelthez képest.



Középsúlyos májkárosodásban (Child–Pugh B) szenvedő betegeknel az AUC 2,4-szeresére nőtt, míg a felezési idő megkétszereződött (lásd 4.2 pont). Májkárosodott betegeknel a pitolizant farmakokinetikáját még nem értékelték többszöri adagolás után.

#### *Gyenge CYP2D6-metabolizálók*

A gyenge CYP2D6-metabolizálóknál a pitolizant-expozíció magasabb volt egyetlen dózis után, dinamikus egyensúlyi állapot mellett. A  $C_{max}$  és az  $AUC_{(0-tau)}$  értéke körülbelül 2,7-szer, illetve 3,2-szer magasabb volt az 1. napon, valamint 2,1-szer, illetve 2,4-szer volt magasabb a 7. napon. A szérumban a pitolizant felezési ideje hosszabb volt a gyenge CYP2D6-metabolizálóknál, mint az extenzív metabolizálóknál.

#### *Rassz*

A rassz által a pitolizant metabolizmusára gyakorolt hatást eddig nem értékelték.

#### *Gyermekek és serdülők*

A pitolizant farmakokinetikáját 6 és betöltött 18. életév közötti életkorú, narcolepsiában szenvedő gyermekek és serdülők esetében 18 mg dózist alkalmazva vizsgálták multicentrikus, egydózisos vizsgálat keretében. Testtömegfüggő modellel végzett populációs PK-elemzés szerint 18 mg dózisú szisztémás pitolizant-expozíció becsült értéke a  $C_{max}$  és az  $AUC_{0-10h}$  alapján a 40 kg alatti testtömegű gyermekeknel nagyjából 3-szor, 40 kg feletti testtömegű serdülőknél pedig 2-szer magasabb, mint felnőtt betegeknel. Ezért a dózistitrálást a legalacsonyabb, 4,5 mg-os adaggal kell kezdeni, és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében 18 mg-ra kell maximalizálni (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egereknel 1 hónap, patkányoknál 6 hónap és majmoknál 9 hónap után a megfigyelhető mellékhatások nélküli szint („no observed adverse effect level”, NOAEL) 75, 30, illetve 12 mg/ttkg/nap volt szájon át, ami 9, 1, illetve 0,4 értékű biztonsági határt jelentett ahhoz a gyógyszer-expozícióhoz képest, amely az embernel alkalmazott terápiás dózis mellett alakul ki. Patkányoknál a  $t_{max}$  mellett átmeneti visszafordítható görcsrohamok jelentkeztek, amelyek valószínűleg az ennél az állatfajnál nagy mennyiségben, embernel viszont nem előforduló metabolitnak tulajdoníthatók. Majmoknál a legmagasabb dózisok alkalmazásakor átmeneti, a központi idegrendszerrel összefüggő klinikai tünetek jelentkeztek, köztük hányás, remegés és görcsrohamok. A legnagyobb dózisok alkalmazásakor nem rögzítettek hisztopatológiai változásokat majmoknál, patkányoknál pedig kisebb hisztopatológiai változásokat figyeltek meg egyes szervekben (máj, nyombél, csecsemőmirigy, mellékvese és tüdő).

A pitolizant nem bizonyult sem genotoxikusnak, sem karcinogénnek.

A pitolizant teratogén hatását figyelték meg az anya számára toxikus dózisok mellett (teratogenitási biztonsági határok < 1 patkányoknál és nyulaknál). Nagy dózisok adásakor a pitolizant morfológiai rendellenességeket idézett elő a spermában, valamint csökkentette a motilitást anélkül, hogy jelentősen befolyásolta volna a termékenységi mutatókat hím patkányoknál, továbbá csökkentette az élő embriók százalékos arányát és növelte a posztimplantációs veszteséget nőstény patkányoknál (1-es biztonsági határral). A pitolizant késleltette a posztnatális fejlődést (1-es biztonsági határral).

Bebizonyosodott, hogy állatoknál a pitolizant és metabolitjai átjutnak a placentaris barrieren.

Patkányokkal végzett fiatalkori toxicitásvizsgálatok kimutatták, hogy a nagy dózisokban adott pitolizant dóziszfüggő mortalitást és görcsrohamot váltott ki, amely valószínűleg a patkánynál nagy mennyiségben, de embernel nem előforduló metabolitnak tulajdonítható.

A pitolizant blokkolta a hERG csatornát a terápiás koncentrációkat meghaladó  $IC_{50}$  érték mellett, és a QTc-szakasz kismértékű megnyúlását idézte elő kutyáknál.

Preklinikai vizsgálatokban tanulmányozták a gyógyszerfüggőséget és a káros szerhasználat iránti hajlamot egereknel, majmoknál és patkányoknál. Végso következtetést azonban nem lehetett levonni a tolerancia, a függőség és az önbeadás vizsgálataiban.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

mikrokristályos cellulóz  
A-típusú kroszpovidon  
talkum  
magnézium-sztearát  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid

#### Bevonat

poli(vinil-alkohol)  
titán-dioxid (E171)  
makrogol 3350  
talkum

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Wakix 4,5 mg filmtabletta

3 év

#### Wakix 18 mg filmtabletta

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nedvszívóval (szilikagél) ellátott nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, garanciazáras, gyermekbiztos, polipropilén csavaros kupakkal.

30 vagy 90 db filmtablettát tartalmazó tartály.

#### Wakix 4,5 mg

1 tartályt (30 db filmtablettát) tartalmazó csomagolásban kapható.

#### Wakix 18 mg

1 tartályt (30 vagy 90 db filmtablettát) tartalmazó csomagolásban vagy 90 db filmtablettát (3 tartály, tartályonként 30 db filmtabletta) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franciaország  
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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. március 31.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 17/12/2020

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárati napja</b>
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): Multicentrikus, megfigyeléses, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat a Wakix gyógyszerhasználatának dokumentálására, és a rutin orvosi gyakorlatban alkalmazott Wakix biztonságosságával kapcsolatos információk gyűjtésére.	Végleges jelentés: 2025. I. negyedév

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Wakix 4,5 mg filmtabletta  
pitolizant

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

4,45 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/15/1068/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Wakix 4,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Wakix 4,5 mg filmtabletta  
pitolizant  
szájon át történő alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 db tabletta

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Wakix 18 mg filmtabletta  
pitolizant

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

17,8 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta  
90 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Wakix 18 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BELSŐ KARTONDOBOZ A 90 DARAB (3×30) TABLETTÁT TARTALMAZÓ  
GYŰJTŐCSOMAGOLÁSHOZ - BLUE BOX NÉLKÜL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Wakix 18 mg filmtabletta  
pitolizant

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

17,8 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás része, önállóan nem forgalmazható.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK  
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK  
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/15/1068/003 90 filmtabletta (3 tartály, tartályonként 30 tablett)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Wakix 18 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**90 DARAB (3×30) TABLETTÁT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ÁTLÁTSZÓ  
CÍMKÉJE - BLUE BOX-SZAL**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Wakix 18 mg filmtabletta  
pitolizant

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

17,8 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 90 db filmtabletta (3 tartály, tartályonként 30 db tabletta)

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK  
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK  
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**



**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/15/1068/003      90 db filmtabletta (3 tartály, tartályonként 30 db tabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Wakix 18 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Wakix 18 mg filmtabletta  
pitolizant  
Szájon át történő alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

30 db tabletta  
90 db tabletta

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Wakix 4,5 mg filmdoboz Wakix 18 mg filmdoboz pitolizant

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Wakix és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Wakix szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Wakixot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Wakixot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Wakix és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Wakix hatóanyaga a pitolizant. A Wakix kataplexiával társuló vagy nem társuló narkolepsziás felnőttek, serdülők és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek kezelésére szolgáló gyógyszer.

A narkolepszia nevű betegség fokozott nappali álmoságot és gyakran a nem megfelelő helyzetekben hirtelen kialakuló elalvást (alvási rohamokat) okoz. A kataplexia hirtelen izomgyengeség vagy bénulás tudatvesztés nélküli kialakulása, válaszul egy hirtelen érzelmi reakcióra, mint amilyen például a düh, félelem, öröm, nevetés vagy meglepettség.

A pitolizant nevű hatóanyag az agyban kötődik az éberség serkentésében szerepet játszó sejtek receptoraihoz. Ez segít a nappali álmoság és a kataplexia leküzdésében, valamint az ébrenlét fenntartásában.

#### 2. Tudnivalók a Wakix szedése előtt

##### Ne szedje a Wakixot:

- ha allergiás a pitolizantra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha súlyos májproblémái vannak, ugyanis a pitolizant normális esetben a májban bomlik le, és túl nagy mennyiségek halmozódhatnak fel azoknak a betegeknek a szervezetében, akiknek a májműködése súlyosan csökkent.
- ha szoptat.

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Wakix szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbiakban említett esetek bármelyike vonatkozik Önre:

- volt már öngyilkos gondolatokkal járó szorongása vagy depressziója.
- máj- vagy veseproblémái vannak, mivel ebben az esetben esetleg módosítani kell a gyógyszer adagját.
- gyomorfekélye van, vagy olyan gyógyszereket szed, amelyek irritálhatják a gyomrát (például gyulladáscsökkentőket), mivel a Wakix alkalmazásakor emésztőszervi reakciókról számoltak be.
- elhízott vagy anorexiás, mivel a testsúlya változhat (nöhet vagy csökkenhet) a Wakix szedésének ideje alatt.
- szívproblémái vannak. Kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell ezt, amíg Ön Wakixot szed.
- súlyos epilepsziája van.

Ha ezek bármelyike fennáll Önnél, a Wakix szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Egyebek, amikről beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

Néhány beteg, akinek a kórtörténetében pszichiátriai kórkép szerepel, öngyilkossági gondolatokról számolt be a gyógyszer szedésének ideje alatt. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha kezdi levertnek érezni magát, vagy öngyilkossági gondolatai támadnak (lásd 4. pont). Érdemes fontolóra venni, hogy megkéri egyik családtagját vagy közeli barátját, hogy segítsenek Önnek figyelni a depresszió jeleinek vagy egyéb viselkedésbeli változásoknak az esetleges kialakulását.

## Gyermekek

6 évesnél fiatalabb gyermekek nem szedhetik a Wakixot.

## Egyéb gyógyszerek és a Wakix

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Wakix befolyásolhatja egyéb gyógyszerek hatását, illetve egyéb gyógyszerek is befolyásolhatják a Wakix hatását. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának módosítani kell az Ön által szedett adagot.

Különösen akkor legyen óvatos, ha a Wakixot bizonyos antidepresszánsokkal (pl. imipramin, klomipramin és mirtazapin), valamint egyes, az allergiás állapotok kezelésére szánt gyógyszerekkel (úgynevezett antihisztaminok, pl. feniramin-maleát, klórfeniramin, difenhidramin, prometazin, mepiramin, doxilamin) együtt szedi.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: rifampicin (egy antibiotikum), fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál (főként a görcsrohamok kezelésére használják), kinidin, digoxin (a szívritmuszavarok kezelésére használják), paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin (antidepresszánsok), közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), amely a depresszió kezelésére használt gyógynövény, bupropion (antidepresszáns, illetve a dohányzásról való leszokás segítésére használt gyógyszer), cinakalcet (a mellékpajzsmirigy rendellenességeinek kezelésére), terbinafin (gombás fertőzések kezelésére), metformin, repaglinid (cukorbetegség kezelésére), docetaxel, irinotekán (rákbetegség kezelésére), ciszaprid (gyomorreflux kezelésére), pimozid (bizonyos mentális zavarok kezelésére), halofantrin (malária kezelésére), efavirenz (vírus elleni gyógyszer a HIV kezelésére), morfin, paracetamol (fájdalom kezelésére), dabigatran (vénákkal kapcsolatos problémák kezelésére), warfarin (szívbetegségek kezelésére), probenecid (köszvény és köszvényes ízületi gyulladás kezelésére). A pitolizant alkalmazható modafinillel vagy nátrium-oxibáttal együtt.

A Wakix csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát, ezért más hatásos fogamzásgátló módszert is alkalmazni kell (lásd a „Terhesség” pontot).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

A Wakix alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve a kezelőorvos utasítása szerint. Nem áll rendelkezésre elég információ arra vonatkozóan, hogy a Wakix terhesség alatti alkalmazásának van-e bármilyen kockázata. Ha Ön nő, fogamzásgátlót kell szednie a Wakix-kezelés ideje alatt és még legalább 21 napig a kezelés abbahagyása után. Mivel a Wakix csökkentheti a hormonális fogamzásgátló hatékonyságát, más hatásos fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell.

#### Szoptatás

Állatoknál a Wakix átjut az anyatejbe. A Wakixot szedő betegeknek abba kell hagyniuk a szoptatást.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Legyen óvatos figyelmet igénylő tevékenységek, például gépjárművezetés és gépek kezelése közben. Ha nem biztos abban, hogy az állapota kedvezőtlenül befolyásolja-e a gépjárművezetéshez szükséges képességeit, beszéljen kezelőorvosával.

### **3. Hogyan kell szedni a Wakixot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### Felnőttek

A kezelést általában napi egyszeri 9 mg-os adaggal kezdik, majd az adagot fokozatosan emelik három héten keresztül a leginkább megfelelő szintig. Kezelőorvosa bármikor emelheti vagy csökkentheti az Ön által szedett adagot attól függően, hogy a gyógyszer milyen hatást fejt ki Önnél, és a szervezete mennyire bírja azt.

Néhány nap eltelhet, mire Ön elkezdi érezni a gyógyszer jótékony hatását, amelynek legnagyobb mértékét általában néhány hét elteltével lehet tapasztalni.

A Wakix adagját ne módosítsa saját belátása szerint. Az adag bármilyen módosítását kezelőorvosának kell előírnia és rendszeresen ellenőriznie.

4,5 mg-os adag esetén egy darab 4,5 mg-os filmtablettát vegyen be.

9 mg-os adag esetén két darab 4,5 mg-os filmtablettát vegyen be.

18 mg-os adag esetén egy darab 18 mg-os filmtablettát vegyen be.

36 mg-os adag esetén két darab 18 mg-os filmtablettát vegyen be.

#### Serdülők és 6 éves vagy annál idősebb gyermekek

A kezelést általában napi egyszeri 4,5 mg-os adaggal kezdik, majd az adagot fokozatosan emelik három héten keresztül a leginkább megfelelő szintig (lásd fent).

Ha a testtömege 40 kg-nál kisebb, ne vegyen be napi 18 mg-nál többet.

A Wakixot naponta egyszer kell bevenni, reggel, étkezés közben.

Ne vegyen be Wakixot délután, mert alvási nehézségei adódhatnak.

#### **Ha az előírtnál több Wakixot vett be**

Ha túl sok Wakix tablettát vett be, keresse fel a legközelebbi kórházi sürgősségi osztályt, vagy azonnal értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Előfordulhat, hogy fejfájást, gyomorfájást, hányingert vagy ingerlékenységet fog érezni. Alvási nehézségei is adódhatnak. Vigye magával ezt a betegtájékoztatót és az esetlegesen megmaradt tablettákat.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Wakixot**

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, vegye be a következő adagot a szokásos időben, ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Wakix szedését**

A Wakix szedését kezelőorvosa utasításainak megfelelően folytassa. Ne hagyja abba hirtelen a Wakix szedését saját belátása szerint.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha bármilyen mellékhatást észlel, értesítse kezelőorvosát.

##### **Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- Alvási nehézség, szorongás, ingerlékenység, levertség, alvási problémák
- Fejfájás, forgó jellegű szédülés (vertigó), egyensúlyvesztés, remegés
- Émelygés, hányás, emésztési zavar
- Fáradtság, fáradékonyság

##### **Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- Verejtékezés
- Csökkent vagy fokozott étvágy
- Ödéma
- Nyugtalanág, idegesség, olyan dolgok látása vagy hallása, amelyek valójában nincsenek ott
- Érzelmi ingadozások
- Szokatlan álmok
- Feszültség
- Elalvási nehézség este, az éjszaka közepén vagy az éjszaka végén, alvási nehézség, túlzott álmoság, aluszékonyság
- Közöny, érzelemhiány
- Rémálmok
- Nyugtalanág, képtelenség nyugton maradni
- Pánikreakció
- Öngyilkossági gondolatok
- Megváltozott vagy fokozott szexuális érdeklődés
- Hirtelen és átmeneti izomgyengeség, kontrollálhatatlan izomgörcsök vagy egyik láb mozgatása
- Figyelemzavar
- Migrén
- Epilepszia
- Gyengeség
- Mozgászavar, lassú testmozgás
- Bizsergető, csiklandozó, szúró vagy égető érzés a bőrön
- Hirtelen, megjósolhatatlan mozgási és mozdulatlansági szakaszok
- Bizonytalanság érzése

- Csökkent látásélesség, rendellenes szaruhártya-összehúzódások vagy -rágások
- Hang hallása, amikor nincs külső hang
- Rendellenes szívverés, lassú vagy szapora pulzus, magas vagy alacsony vérnyomás, hőhullámok
- Ásítás
- Szájszárazság
- Hasmenés, hasi fájdalom, hasi kellemetlen érzés vagy fájdalom, székrekedés, gyomorégés, gyomorfájás és kellemetlen érzés a gyomorban, gyomorhurut, gyomor-bél rendszeri savtúltengés
- Viszketés, az orr és az arc szokatlan kivörösödésével járó bőrtünetek, túlzott verejtékezés
- Ízületi fájdalom, hátfájás, izommerevség, izomgyengeség, izom- és csontfájdalom, fájdalom a lábujjakban és az ujjakban
- Vizeelési zavar
- Rendszertelen menstruáció
- Energiahiány vagy rendkívüli mértékű fáradtság, mellkasi fájdalom, rossz közérzet, ödéma
- Testtömeggyarapodás, testtömegcsökkenés, rendellenes szívvizsgálati lelet (EKG), májműködéssel kapcsolatos rendellenes vértékek

#### **Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- Csökkent vagy fokozott étvágy
- Viselkedésváltozás, zavartság, levertség, ingerlékenység, érzelmi és szellemi kellemetlen érzések, valójában nem létező dolgok látása vagy hallása alvás közben
- Eszméletvesztés, tenziós fejfájás, memóriazavar, rossz alvásminőség
- Kellemetlen hasi érzés, nyelési nehézség vagy fájdalom, fokozott bélgázképződés, emésztőszervi gyulladás
- Bőrgyulladás, rendellenesen magas fokú érzékenység a napfényre
- Nyakfájás, mellkasi fájdalom
- Spontán vetélés
- Fájdalom, éjszakai verejtékezés, elnyomottság érzése
- Kreatin-foszfokináz enzim emelkedett szintje a vérben, rossz általános fizikai állapot, szív működés elektromos jeleinek (EKG) megváltozása.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Wakixot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**



## Mit tartalmaz a Wakix?

A készítmény hatóanyaga a pitolizant.

### Wakix 4,5 mg filmtabletta

4,45 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

### Wakix 18 mg filmtabletta

17,8 mg pitolizantnak megfelelő pitolizant-hidrokloridot tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, A-típusú kroszpovidon, talkum, magnézium-sztearát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E 171), makrogol 3350.

## Milyen a Wakix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Wakix 4,5 mg fehér, kerek, 3,7 mm-es, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „5” jelzéssel.

A Wakix 18 mg fehér, kerek, 7,5 mm-es, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán „20” jelzéssel.

A Wakix 30 vagy 90 db filmtablettát tartalmazó tartályban kapható.

Wakix 4,5 mg: 1 tartályt (30 db filmtablettát) tartalmazó csomagolásban kapható.

Wakix 18 mg: 1 tartályt (30 vagy 90 db filmtablettát) tartalmazó csomagolásban vagy 90 db filmtablettát (3 tartály, tartályonként 30 db filmtabletta) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franciaország

## Gyártó

### Wakix 18 mg

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

### Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **België/Belgique/Belgien**

Bioprojet Benelux  
0032(0)78050202  
[info@bioprojet.be](mailto:info@bioprojet.be)

### **Lietuva**

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

**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)

**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****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)

**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**

Bioprojet Italia srl  
0039 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)

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

#### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.