

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wakix 4,5 mg compresse rivestite con film

Wakix 18 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Wakix 4,5 mg compressa rivestita con film

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

Wakix 18 mg compressa rivestita con film

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Wakix 4,5 mg compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa, del diametro di 3,7 mm, recante su un lato la scritta "5".

Wakix 18 mg compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa, del diametro di 7,5 mm, recante su un lato la scritta "20".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Wakix è indicato in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 6 anni per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia (vedere anche paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico con esperienza nella terapia dei disturbi del sonno.

#### Posologia

##### Adulti

Wakix deve essere usato alla dose minima efficace, in base alla risposta e alla tollerabilità del singolo paziente, secondo uno schema di aumento graduale della dose, senza superare la dose di 36 mg/die:

- Settimana 1: dose iniziale di 9 mg (due compresse da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 2: la dose può essere aumentata a 18 mg (una compressa da 18 mg) al giorno o diminuita a 4,5 mg (una compressa da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 3: la dose può essere aumentata a 36 mg (due compresse da 18 mg) al giorno.

In qualsiasi momento la dose può essere diminuita (fino a 4,5 mg al giorno) o aumentata (fino a 36 mg al giorno) in base al giudizio del medico e alla risposta del paziente alla terapia.

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

#### *Mantenimento dell'efficacia*

Poiché la disponibilità di dati sull'efficacia a lungo termine è limitata (vedere paragrafo 5.1), il medico deve valutare con regolarità se il trattamento mantiene la sua efficacia.

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani*

Negli anziani la disponibilità di dati è limitata, perciò, il dosaggio deve essere adattato alla funzionalità renale ed epatica.

##### *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con compromissione della funzionalità renale, la dose massima giornaliera deve essere di 18 mg.

##### *Compromissione della funzionalità epatica*

In pazienti con compromissione moderata (Child-Pugh B) della funzionalità epatica, la dose giornaliera può essere aumentata due settimane dopo l'inizio del trattamento, senza superare la dose massima di 18 mg (vedere paragrafo 5.2).

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

In pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica non è necessario alcun adattamento della dose.

##### *Popolazione pediatrica*

Wakix deve essere usato alla dose ottimale, in base alla risposta e alla tollerabilità del singolo paziente, secondo uno schema di aumento graduale della dose, senza superare la dose di 36 mg/die (18 mg/die nei bambini di peso inferiore a 40 kg).

- Settimana 1: dose iniziale di 4,5 mg (una compressa da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 2: la dose può essere aumentata a 9 mg (due compresse da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 3: la dose può essere aumentata a 18 mg (una compressa da 18 mg) al giorno.
- Settimana 4: nei bambini di peso pari o superiore a 40 kg, la dose può essere aumentata a 36 mg (due compresse da 18 mg) al giorno.

In qualsiasi momento, la dose può essere diminuita (riduzione di 4,5 mg al giorno) o aumentata (fino a 36 mg al giorno nei bambini di peso pari o superiore a 40 kg o 18 mg al giorno nei bambini di peso inferiore a 40 kg) in base alla valutazione del medico e alla risposta del paziente.

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

##### *Metabolizzatori lenti*

In confronto ai metabolizzatori rapidi del CYP2D6, nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 sono state osservate esposizioni sistemiche maggiori (fino a 3 volte). Nello schema di aumento della titolazione, l'incremento della dose deve tener conto di questa maggiore esposizione.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Disturbi psichiatrici

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

#### Compromissione della funzionalità epatica o renale

Pitolisant deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione moderata della funzionalità renale o epatica (Child-Pugh B) e il dosaggio deve essere adattato, come riportato nel paragrafo 4.2.

#### Patologie gastrointestinali

Disturbi gastrici sono stati riportati con pitolisant, perciò esso deve essere somministrato con cautela in pazienti con patologie associate alla ipersecrezione di acido gastrico (vedere paragrafo 4.8) o se somministrato in concomitanza con irritanti gastrici, come corticosteroidi o FANS.

#### Disturbi della nutrizione

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

#### Patologie cardiache

In due studi dedicati alla valutazione del QT, dosi sovraterapeutiche di pitolisant (da 3 a 6 volte la dose terapeutica, ovvero da 108 mg a 216 mg) hanno prodotto un prolungamento da lieve a moderato dell'intervallo QTc (10-13 ms). Negli studi clinici, nessun particolare segnale relativo alla sicurezza nei confronti della funzione del cuore è stato rilevato alle dosi terapeutiche di pitolisant. Tuttavia, i pazienti con malattie cardiache, che assumono altri medicinali che prolungano il QT o noti per aumentare il rischio di patologie della ripolarizzazione, oppure che assumono medicinali che aumentano in modo significativo la  $C_{max}$  di pitolisant e il rapporto delle AUC (vedere paragrafo 4.5) o pazienti con compromissione severa della funzionalità renale o compromissione moderata della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4) devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

#### Epilessia

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

#### Donne in età fertile

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

#### Interazioni farmacologiche

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

#### Effetto rebound

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

#### Abuso da farmaco

Pitolisant ha mostrato un potenziale di abuso basso o assente in base ai dati clinici (studio specifico sul potenziale di abuso nell'uomo a dosi comprese tra 36 e 216 mg negli adulti ed eventi avversi correlati all'abuso osservati negli studi di fase 3).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

#### Antidepressivi

Gli antidepressivi triciclici o tetraciclici (ad es. imipramina, clomipramina, mirtazapina) possono compromettere l'efficacia di pitolisant, poiché mostrano attività antagonista verso il recettore H1 dell'istamina e possono annullare l'effetto dell'istamina endogena rilasciata nel cervello con il trattamento.

#### Antistaminici

Gli antistaminici (antagonisti del recettore H1) che attraversano la barriera ematoencefalica (ad es. feniramina maleato, clorfenamina, difenidramina, prometazina, mepiramina, doxilamina) possono compromettere l'efficacia di pitolisant.

#### Sostanze che prolungano il QT o note per aumentare il rischio di patologie della ripolarizzazione

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

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Medicinali che influenzano il metabolismo di pitolisant*

##### **- Induttori enzimatici**

La somministrazione di pitolisant in associazione con rifampicina in dosi multiple diminuisce in modo significativo la  $C_{max}$  media di pitolisant e il rapporto delle AUC rispettivamente di circa il 39% e il 50%. Pertanto, la somministrazione di pitolisant in associazione con potenti induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) deve essere effettuata con cautela. A causa del suo potente effetto di induzione del CYP3A4, l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) deve essere assunta con cautela se assunta in concomitanza con pitolisant. Quando entrambi i principi attivi vengono associati deve essere effettuato un monitoraggio clinico e, infine, un adattamento del dosaggio durante l'associazione e una settimana dopo il trattamento con l'induttore.

In uno studio clinico a dosi multiple, l'associazione di pitolisant con probenecid ha diminuito l'AUC di pitolisant di circa il 34 %.

- **Inibitori di CYP2D6**

La somministrazione di pitolisant in associazione con paroxetina aumenta in modo significativo la  $C_{max}$  media di pitolisant e il rapporto delle  $AUC_{0-72h}$ , rispettivamente di circa il 47% e il 105%. Dato l'aumento di 2 volte dell'esposizione a pitolisant, la sua associazione con inibitori del CYP2D6 (ad es. paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropione, chinidina, terbinafina, cinacalcet) deve essere effettuata con cautela. Si può considerare un adattamento del dosaggio durante l'associazione.

*Medicinali di cui pitolisant può influenzare il metabolismo*

- **Substrati di CYP3A4 e CYP2B6**

Sulla base di dati *in vitro*, pitolisant e i suoi principali metaboliti possono indurre CYP3A4 e CYP2B6 a concentrazioni terapeutiche e, per estrapolazione, CYP2C, UGT e P-gp. Non sono disponibili dati clinici sull'entità di questa interazione. Perciò, l'associazione di pitolisant con substrati di CYP3A4, che abbiano un margine terapeutico ristretto (ad es. immunosoppressori, docetaxel, inibitori della chinasi, cisapride, pimozone, alofantrina), deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4). Con altri substrati del CYP3A4, CYP2B6 (ad es. efavirenz, bupropione), del CYP2C (ad es. repaglinide, fenitoina, warfarin), P-gp (ad es. dabigatran, digossina) e della UGT (ad es. morfina, paracetamolo, irinotecan) si deve usare cautela, con un monitoraggio clinico della loro efficacia.

L'associazione di pitolisant con contraccettivi orali deve essere evitata e si deve usare un altro metodo contraccettivo affidabile.

- **Substrati di OCT1**

Pitolisant mostra un'inibizione superiore al 50% verso gli OCT1 (trasportatori per i cationi organici 1) a 1,33  $\mu$ M, la  $IC_{50}$  estrapolata di pitolisant è 0,795  $\mu$ M.

Sebbene la rilevanza clinica di questo effetto non sia definita, si consiglia cautela quando pitolisant viene somministrato con un substrato della OCT1 (ad es. metformina (biguanidi)) (vedere paragrafo 5.2).

L'associazione di pitolisant con modafinil o sodio oxibato, trattamenti abituali della narcolessia, è stata valutata in volontari sani, a dosi terapeutiche. Non è stata dimostrata alcuna interazione farmacologica o farmacocinetica clinicamente rilevante con modafinil o con sodio oxibato.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) segnalate più frequentemente con pitolisant negli adulti sono: insonnia (8,4%), cefalea (7,7%), nausea (4,8%), ansia (2,1%), irritabilità (1,8%), capogiri (1,4%), depressione (1,3%), tremore (1,2%), disturbi del sonno (1,1%), affaticamento (1,1%), vomito (1,0%), vertigini (1,0%), dispepsia (1,0%), aumento di peso (0,9%), dolore addominale alto (0,9%). Le ADR più gravi sono la diminuzione anomala del peso (0,09%) e l'aborto spontaneo (0,09%).

#### Tabella delle reazioni avverse

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

Classificazione per Sistemi e Organi MedRA	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito Aumento dell'appetito Ritenzione di liquidi	Anoressia Iperfagia Disturbo dell'appetito

Disturbi psichiatrici	Insonnia Ansia Irritabilità Depressione Disturbo del sonno	Agitazione Allucinazione Allucinazione visiva, uditiva Labilità affettiva Sogni anormali Alterazione del sonno Insonnia intermedia Insonnia iniziale Insonnia terminale Nervosismo Tensione Apatia Incubi Irrequietezza Attacco di panico Diminuzione della libido Aumento della libido Ideazione suicidaria	Comportamento anormale Stato confusionale Umore depresso Eccitabilità Pensieri ossessivi Disforia Allucinazione ipnopompica Sintomo depressivo Allucinazione ipnagogica Compromissione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro Tremore	Discinesia Disturbo dell'equilibrio Cataplessia Alterazione dell'attenzione Distonia Fenomeno on - off Ipersonnia Emicrania Iperattività psicomotoria Sindrome delle gambe senza riposo Sonnolenza Epilessia Bradicinesia Parestesia	Perdita di coscienza Cefalea muscolotensiva Compromissione della memoria Scarsa qualità del sonno
Patologie dell'occhio		Acuità visiva ridotta Blefarospasmo	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Tinnitus	
Patologie cardiache		Extrasistoli Bradycardia	
Patologie vascolari		Iperensione Ipotensione Vampata di calore	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Sbadiglio	
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito Dispepsia	Bocca secca Dolore addominale Diarrea Disturbo addominale Dolore all'addome superiore Stipsi Malattia da reflusso gastroesofageo	Distensione dell'addome Disfagia Flatulenza Odinofagia Enterocolite



		Gastrite Dolore gastrointestinale Iperacidità Parestesia orale Disturbo allo stomaco	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema Prurito Eruzione cutanea Iperidrosi Sudorazione	Eruzione cutanea tossica Fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Dolore alla schiena Rigidità muscolare Debolezza muscolare Dolore muscoloscheletrico Mialgia Dolore agli arti	Dolore al collo Dolore toracico muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie		Pollachiuria	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali			Aborto spontaneo
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Metrorragia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Dolore toracico Sentirsi strano Malessere Edema Edema periferico	Dolore Sudorazione notturna Senso di oppressione
Esami diagnostici		Aumento di peso Diminuzione di peso Enzimi epatici aumentati Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, Aumento della frequenza cardiaca Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Aumento della creatinfosfochinasi Condizione fisica generale anormale Alterazione della ripolarizzazione all'elettrocardiogramma Inversione dell'onda T dell'elettrocardiogramma

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Cefalea e insonnia*

Durante gli studi clinici, sono stati segnalati episodi di cefalea e insonnia (frequenza dal 7,7% all'8,4%). La maggior parte di queste reazioni avverse erano da lievi a moderate. Se i sintomi persistono è necessario prendere in considerazione una dose giornaliera ridotta o l'interruzione.

##### *Disturbi gastrici*

Durante gli studi clinici, sono stati segnalati disturbi gastrici causati da iperacidità nel 3,5% dei pazienti trattati con pitolisant. Questi effetti sono stati per lo più da lievi a moderati. Se persistono, è possibile iniziare un trattamento con inibitore della pompa protonica.

##### *Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 e 17 anni)*

La popolazione pediatrica è stata studiata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo; un totale di 73 bambini e adolescenti affetti da narcolessia con o senza cataplessia sono stati trattati con pitolisant per 8 settimane.

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti erano simili a quelli degli adulti. Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate in questa popolazione sono state cefalea (11 %), insonnia (5,5 %), ipertensione (2,7 %).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

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

#### Trattamento

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

Pitolisant è un potente antagonista/agonista inverso del recettore H3 dell'istamina, attivo per via orale che, tramite il blocco degli auto-recettori dell'istamina aumenta l'attività dei neuroni istaminergici del cervello, un sistema maggiore di arousal con proiezioni diffuse a tutto il cervello. Pitolisant modula anche vari sistemi di neurotrasmettitori, aumentando il rilascio nel cervello di acetilcolina, noradrenalina e dopamina. Tuttavia, per pitolisant non è stato evidenziato alcun aumento del rilascio di dopamina nel complesso striatale, incluso il nucleo accumbens.

#### Effetti farmacodinamici

Nei pazienti narcolettici con o senza cataplessia, pitolisant migliora il livello e la durata dello stato di veglia e della vigilanza diurna, valutati con misure oggettive della capacità di sostenere lo stato di veglia (ad es. il Test di mantenimento della vigilanza (Maintenance of Wakefulness Test, MWT) e l'attenzione [ad es. il Compito di attenzione sostenuta alla risposta (Sustained Attention to Response Task, SART)].

#### Efficacia e sicurezza clinica

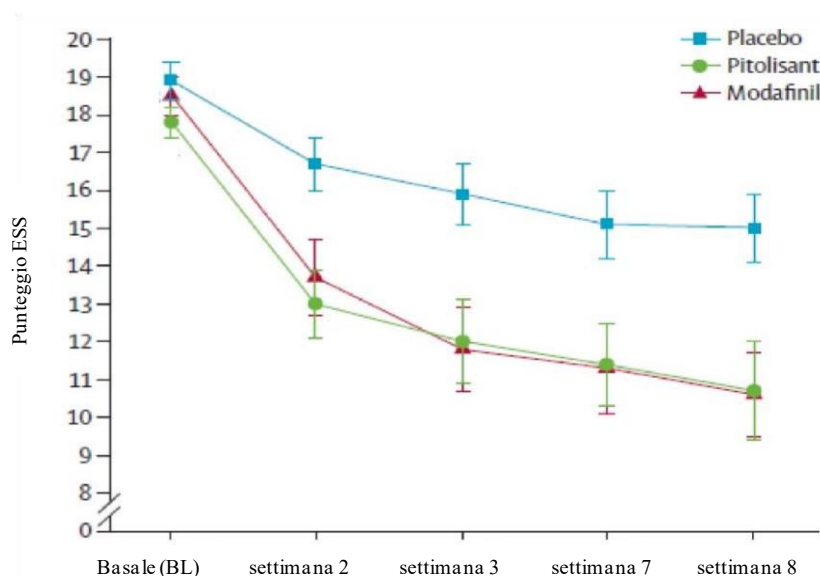
##### Adulti

La narcolessia (con o senza cataplessia) è una malattia cronica. L'efficacia di pitolisant fino a 36 mg, una volta al giorno per il trattamento della narcolessia, con o senza cataplessia, è stata confermata in due principali studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, per gruppi paralleli, controllati con

placebo, della durata di 8 settimane (Harmony I e Harmony CTP). Harmony Ibis, uno studio con disegno simile, aveva la dose massima limitata a 18 mg una volta al giorno. I dati di sicurezza a lungo termine di pitolisant in questa indicazione sono disponibili nello studio a lungo termine in aperto HARMONY III.

Lo studio pivotale (Harmony I), uno studio per gruppi paralleli, in doppio cieco, randomizzato, verso placebo e modafinil (400 mg/die), con adattamento della dose, ha incluso 94 pazienti (31 pazienti trattati con pitolisant, 30 con placebo e 33 con modafinil). La dose iniziale è stata di 9 mg una volta al giorno ed è stata aumentata a intervalli di una settimana, in base alla risposta in termini di efficacia e di tollerabilità, a 18 mg o a 36 mg una volta al giorno. La maggior parte dei pazienti (60%) ha raggiunto il dosaggio di 36 mg una volta al giorno. Per valutare l'efficacia del pitolisant sull'eccessiva sonnolenza diurna (EDS), è stato utilizzato, come criterio primario di efficacia, il punteggio della Scala della sonnolenza di Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS). I risultati con pitolisant sono stati significativamente migliori di quelli del gruppo trattato con placebo (differenza media: -3,33; IC 95% [da -5,83 a -0,83];  $p < 0,05$ ), ma non sono differiti in maniera significativa dai risultati del gruppo trattato con modafinil (differenza media: 0,12; IC 95% [da -2,5 a 2,7]). L'effetto sulla veglia delle due sostanze attive si è dimostrato simile (Figura 1).

**Figura 1: Variazioni di punteggio della Scala della Sonnolenza di Epworth (ESS) (media  $\pm$  ESM) dal basale alla settimana 8 nello studio Harmony I**



L'effetto sul punteggio della scala di Epworth è stato confermato con due test su vigilanza e attenzione (Maintenance of Wakefulness Test (MWT) ( $p = 0,044$ ) e Sustained Attention to Response Task (SART) ( $p = 0,053$ , quasi ma non significativo).

La frequenza degli attacchi di cataplessia, nei pazienti che mostrano questo sintomo, si è ridotta in modo significativo ( $p = 0,034$ ), con pitolisant (-65%) rispetto al placebo (-10%). Il tasso giornaliero di episodi di cataplessia (medie geometriche) era 0,52 al basale e 0,18 alla visita finale per il gruppo del pitolisant, e 0,43 al basale e 0,39 alla visita finale per quello del placebo, con rapporto fra i tassi  $rR = 0,38$  [0,16; 0,93] ( $p = 0,034$ ).

Il secondo studio pivotale (Harmony I bis) ha incluso 165 pazienti (67 trattati con pitolisant, 33 con placebo e 65 con modafinil). Il disegno dello studio era simile a quello dello studio Harmony I, fatta eccezione per la dose massima di pitolisant raggiunta dal 75% dei pazienti, che era di 18 mg una volta al giorno, invece di 36 mg come in Harmony I. Poiché uno squilibrio importante ha portato al confronto dei risultati con o senza raggruppamento dei siti sperimentali in cluster, l'approccio più conservativo ha mostrato una riduzione non significativa del punteggio ESS con pitolisant rispetto al placebo (pitolisant-placebo = -1,94 con  $p = 0,065$ ). I risultati, in termini di frequenza di cataplessia con

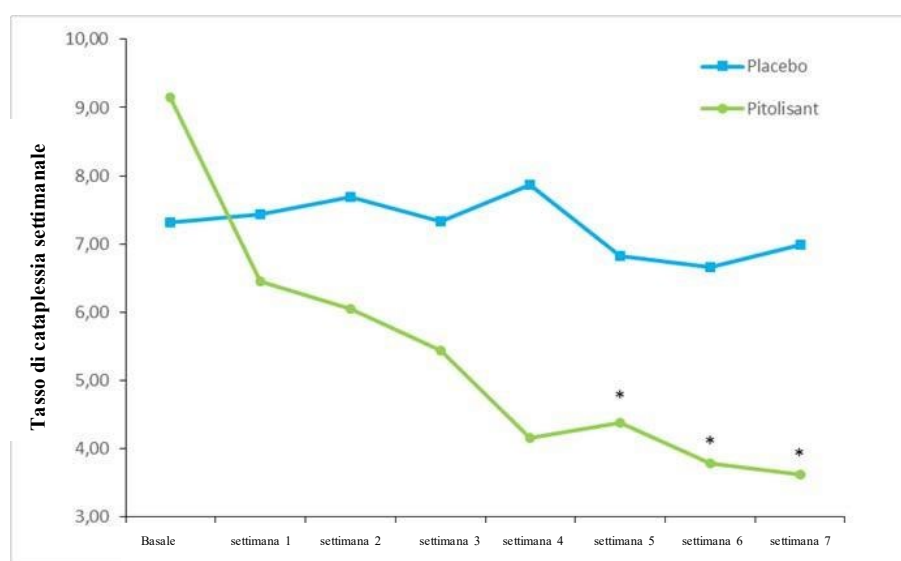
18 mg una volta al giorno, non erano coerenti con quelli del primo studio pivotal (36 mg una volta al giorno).

Il miglioramento dei risultati dei due test oggettivi di vigilanza e attenzione, MWT e SART, con pitolisant era significativo rispetto al placebo (rispettivamente  $p = 0,009$  e  $p = 0,002$ ) e non significativo rispetto a modafinil (rispettivamente  $p = 0,713$  e  $p = 0,294$ ).

Harmony CTP, uno studio di supporto con pitolisant verso placebo, randomizzato, in doppio cieco, per gruppi paralleli, è stato pianificato per definire l'efficacia di pitolisant in pazienti con alta frequenza di cataplessia nella narcolessia. La variabile di efficacia primaria era la variazione del numero medio di attacchi cataplettici settimanali tra le 2 settimane basali e le 4 settimane del periodo di trattamento con dose stabile al termine dello studio. Sono stati inclusi 105 pazienti narcolettici con alta frequenza settimanale di episodi di cataplessia al basale (54 pazienti trattati con pitolisant e 51 con placebo). Il dosaggio iniziale è stato di 4,5 mg una volta al giorno ed è stato aumentato, in base alla risposta in termini di efficacia e di tollerabilità, a 9 mg, 18 mg o 36 mg una volta al giorno a intervalli di una settimana. La maggior parte dei pazienti (65%) ha raggiunto il dosaggio di 36 mg una volta al giorno.

Riguardo alla variabile primaria di efficacia, la frequenza settimanale di episodi di cataplessia (Weekly Rate of Cataplexy episodes, WRC), i risultati con pitolisant sono stati significativamente migliori di quelli del gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ), con una progressiva diminuzione del 64% dal basale al termine del trattamento (Figura 2). Al basale, la media geometrica di WRC era 7,31 (mediana = 6,5 [4,5; 12]) e 9,15 (mediana = 8,5 [5,5; 15,5]) rispettivamente nei gruppi trattati con placebo e con pitolisant. Durante il periodo di trattamento con dose stabile (fino al termine del trattamento) la media geometrica di WRC è diminuita a 6,79 (mediana = 6 [3; 15]) e 3,28 (mediana = 3 [1,3; 6]), rispettivamente nei gruppi con placebo e con pitolisant, in pazienti che avevano presentato almeno un episodio di cataplessia. Il WRC osservato nel gruppo con pitolisant era circa la metà del WRC nel gruppo con placebo: la dimensione dell'effetto di pitolisant, rispetto al placebo, è stata riassunta dal tasso dei rapporti rR (Pt/Pb),  $rR = 0,512$ ; IC 95% [da 0,435 a 0,603];  $p < 0,0001$ ). La dimensione dell'effetto di pitolisant, rispetto al placebo, basata su un modello per WRC fondato su BOCF, con il centro come effetto fisso, era 0,581, IC 95% [da 0,493 a 0,686];  $p < 0,0001$ .

**Figura 2: Variazioni degli episodi settimanali di cataplessia (media geometrica) dal basale alla settimana 7 nello studio Harmony CTP**

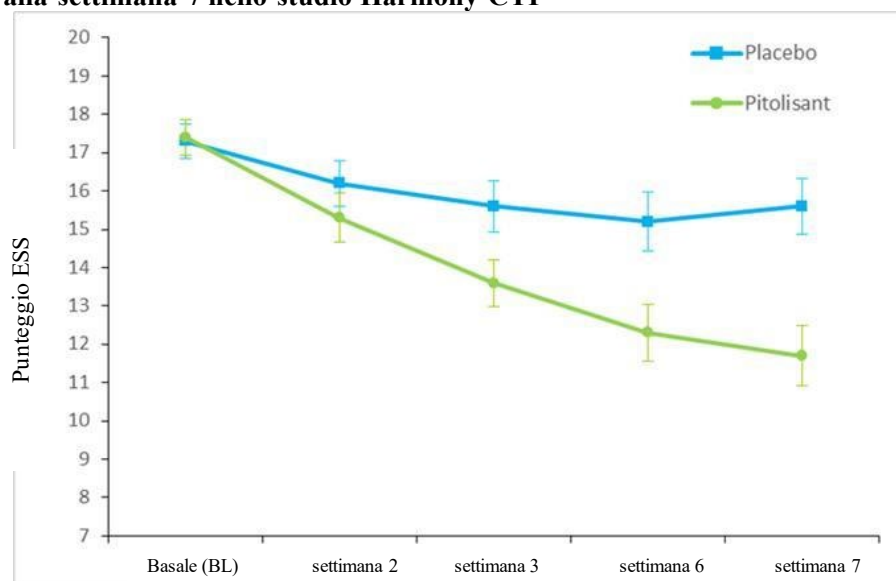


\* $p < 0,0001$  verso placebo

L'effetto di pitolisant sulla EDS è stato inoltre valutato in questa popolazione utilizzando il punteggio della ESS. Nel gruppo trattato con pitolisant, la ESS è molto diminuita, tra il basale e la fine del trattamento, rispetto al placebo, con una variazione media osservata di  $-1,9 \pm 4,3$  e  $-5,4 \pm 4,3$  (media  $\pm$  DS), rispettivamente per il placebo e il pitolisant ( $p < 0,0001$ ) (Figura 3). Questo effetto sulla EDS è

stato confermato dai risultati relativi al Maintenance of Wakefulness Test (MWT). La media geometrica dei rapporti ( $MWT_{finale}/MWT_{basale}$ ) era di 1,8 (IC 95% 1,19; 2,71,  $p = 0,005$ ). Il valore di MWT nel gruppo trattato con pitolisant era superiore dell'80%, rispetto al gruppo placebo.

**Figura 3: Variazioni di punteggio della Scala della Sonnolenza di Epworth (ESS) (media  $\pm$  ESM) dal basale alla settimana 7 nello studio Harmony CTP**



Lo studio di fase III in aperto, a lungo termine (HARMONY III) ha valutato, nell'arco di 12 mesi e con un'estensione fino a 5 anni, la sicurezza a lungo termine di pitolisant in pazienti affetti da narcolessia (con o senza cataplessia). Nel periodo di follow-up di 12 mesi sono stati inclusi 102 pazienti narcolettici con o senza cataplessia. Sessantotto pazienti hanno completato il primo periodo di 12 mesi. Quarantacinque, 38, 34 e 14 pazienti hanno completato rispettivamente i periodi di follow-up di 2, 3, 4 e 5 anni.

La dose massima ricevuta durante lo studio è stata di 36 mg/die nell'85% dei pazienti. Dopo 12 mesi di trattamento, i miglioramenti della EDS valutati con il punteggio della ESS nei pazienti rimasti sono stati della stessa grandezza di quelli osservati nelle altre sperimentazioni cliniche condotte su pazienti narcolettici. Dopo un anno la riduzione media (DS) del punteggio della ESS è stata di -3,62 (4,63).

Dopo 12 mesi di trattamento con pitolisant, è migliorata la frequenza di sintomi come attacchi di sonno, paralisi del sonno, cataplessia e allucinazioni.

Non è stato identificato alcun problema rilevante di sicurezza. I risultati sulla sicurezza osservati sono stati simili a quelli riportati in sperimentazioni cliniche precedenti nelle quali pitolisant a 36 mg una volta al giorno era stato somministrato solo per un massimo di 3 mesi.

### Popolazione pediatrica

L'efficacia di pitolisant fino a 36 mg una volta al giorno è stata studiata per il trattamento della narcolessia con o senza cataplessia nei bambini di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni in una sperimentazione per gruppi paralleli, multicentrica, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, della durata di 8 settimane. Ha incluso 110 pazienti (72 pazienti nel gruppo pitolisant, 38 nel gruppo placebo). Il dosaggio è iniziato con 4,5 mg una volta al giorno ed è aumentato, in base alla risposta in termini di efficacia e alla tollerabilità, a 18 mg o a 36 mg una volta al giorno a intervalli di una settimana. I pazienti di peso inferiore a 40 kg sono rimasti alla dose massima di 18 mg. La maggior parte dei pazienti (60 %) ha raggiunto il dosaggio di 36 mg una volta al giorno. 35 pazienti (31,8 %) avevano un'età compresa tra 6 e 11 anni e 75 pazienti (68,2 %) avevano un'età compresa tra 12 e meno di 18 anni. Per valutare l'efficacia di pitolisant sull'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) e sulla cataplessia (CTP), è stato utilizzato il punteggio totale alla Scala della Narcolessia di Ullanlinna (Ullanlinna Narcolepsy Scale, UNS) come criterio di efficacia primario, valutato come variazione rispetto al basale al termine del periodo in doppio cieco. La stima della differenza delle medie dei LS (least squares, minimi quadrati) (SE) [IC 95 %] dell'UNS tra i gruppi di trattamento (pitolisant meno placebo) è stata di -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99],  $p=0,0073$ . Gli endpoint secondari includevano la scala

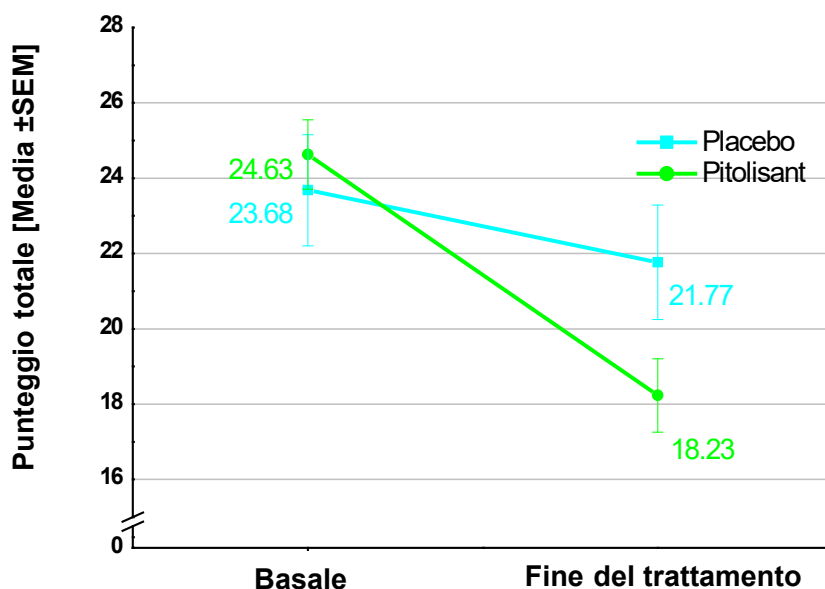
della sonnolenza diurna pediatrica (PDSS), il punteggio secondario per la cataplessia-UNS (CTP) e la frequenza settimanale della cataplessia (WRC). La stima della differenza delle medie dei LS (SE) [IC 95 %] del punteggio totale della PDSS tra i gruppi di trattamento (pitolisant meno placebo) è stata di -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31],  $p=0,0015$ . Nel sottogruppo di pazienti con narcolessia di tipo 1, che non avevano il livello minimo di cataplessia richiesto al momento dell'inclusione (N=61 nel gruppo pitolisant; N=29 nel gruppo placebo), la stima della differenza medie dei LS (SE) [IC 95%] del punteggio secondario UNS-CTP tra i gruppi di trattamento (pitolisant meno placebo) è stato di -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24],  $p=0,0229$  e il rapporto di frequenza tra il WRC nel gruppo pitolisant e il WRC nel gruppo placebo, aggiustato per il basale, era a favore di pitolisant (0,42 [IC 95 %: 0,18; 1,01],  $p=0,0540$ ).

**Tabella 1: panoramica dei risultati di efficacia dopo 8 settimane nello studio pediatrico di fase 3**

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
<b>Scala della Narcolessia di Ullanlinna (UNS)</b>		
<i>Punteggio totale</i>		
Media al basale (DS)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Media a fine trattamento (DS)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Differenza media dei LS (SE) – cambiamento rispetto al basale	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Stima, IC 95%		-3,69 (-6,38; -0,99)
Valore di p		0,0073
<b>Punteggio della Sonnolenza Diurna Pediatrica</b>		
Media al basale (DS)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Media a fine trattamento (DS)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Differenza media dei LS (SE) – cambiamento rispetto al basale	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Stima, IC 95%		-3,41 (-5,52; -1,31)
Valore di p		0,0015
	Placebo (n= 29)	Pitolisant (n= 61)
<b>Punteggio secondario per la cataplessia della UNS*</b>		
Media al basale (DS)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Media a fine trattamento (DS)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Differenza media dei LS (SE) – cambiamento rispetto al basale	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Stima, IC 95%		-1,77 (-3,29; -0,24)
Valore di p		0,0229
<b>Frequenza settimanale della cataplessia*</b>		
Media al basale (DS)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Differenza media dei LS (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Stima, IC 95%		0,42 (0,18; 1,01)
Valore di p		0,0540

\*misurato solo nei pazienti con narcolessia di tipo I

**Figura 4** Variazione del punteggio totale medio alla Scala della Narcolessia di Ullanlinna (media  $\pm$  SEM) dal basale alla fine del trattamento (insieme di analisi completo)



Basale=[punteggio V1 (G-14) + punteggio V2 (G0)]/2

Fine del trattamento=[punteggio V6 (G49) + punteggio V7 (G56)]/2

SEM=errore standard della media

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

### Assorbimento

Pitolisant è assorbito bene e rapidamente con un picco di concentrazione plasmatica raggiunto circa tre ore dopo la somministrazione.

### Distribuzione

Pitolisant presenta un elevato legame con le proteine del siero (> 90%) e dimostra approssimativamente una distribuzione simile tra globuli rossi e plasma.

### Biotrasformazione

La metabolizzazione di pitolisant negli esseri umani è completamente definita. I principali metaboliti non coniugati sono derivati idrossilati in diverse posizioni e forme clivate di pitolisant che conducono al principale metabolita acido carbossilico inattivo riscontrato nelle urine e nel siero. Si formano sotto l'azione del CYP3A4 e CYP2D6. Sono stati identificati vari metaboliti coniugati, i principali dei quali (inattivi) sono due coniugati della glicina del metabolita acido di pitolisant e un glucuronide di un metabolita chetonico di pitolisant monoidrossi desaturato.

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

Pitolisant induce i CYP3A4, CYP1A2 e CYP2B6 *in vitro*. Interazioni clinicamente rilevanti sono attese con substrati del CYP3A4 e CYP2B6 e, per estrapolazione, con substrati della UGT, del CYP2C e della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

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

### Eliminazione

Pitolisant ha un'emivita plasmatica di 10-12 ore. A seguito di somministrazioni ripetute, lo stato stazionario viene raggiunto dopo 5-6 giorni di somministrazione, con un conseguente aumento del livello sierico intorno al 100%. La variabilità inter-individuale è piuttosto elevata, poiché alcuni volontari hanno mostrato valori elevati in maniera anomala (senza problemi di tollerabilità).

L'eliminazione è ottenuta principalmente attraverso le urine (circa il 63%) tramite un metabolita inattivo non coniugato (BP2.951) e un metabolita coniugato a glicina. Il 25% della dose è escreto attraverso l'aria espirata mentre una piccola frazione (<3%) viene recuperata nelle feci, dove la quantità di pitolisant o di BP2.951 è trascurabile.

### Linearità/Non linearità

Quando la dose di pitolisant è raddoppiata da 27 a 54 mg, la  $\text{AUC}_{0-\infty}$  è aumentata di circa 2,3 volte.

### Popolazioni particolari

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione della funzionalità renale*

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (stadi da 2 a 4 secondo la classificazione internazionale delle malattie renali croniche, cioè clearance della creatinina tra 15 e 89 mL/min),  $C_{\text{max}}$  e AUC tendono a essere aumentate di 2,5 volte senza alcun impatto sull'emivita (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Nei pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica (Child-Pugh A), non ci sono stati cambiamenti significativi della farmacocinetica, rispetto ai volontari sani. Nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica (Child-Pugh B), l'AUC è aumentata di 2,4 volte, mentre l'emivita è raddoppiata (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di pitolisant dopo somministrazione ripetuta in pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è stata ancora valutata.

#### *Metabolizzatori lenti di CYP2D6*

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

#### *Razza*



L'effetto della razza sul metabolismo di pitolisant non è stato valutato.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di pitolisant alla dose di 18 mg nei bambini di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni affetti da narcolessia è stata studiata in una sperimentazione multicentrica a dose singola. In un'analisi farmacocinetica di popolazione con un modello dipendente dal peso corporeo, rispetto ai pazienti adulti, l'esposizione sistemica a pitolisant alla dose di 18 mg, stimata sulla base di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-10\text{ ore}}$ , è di circa 3 volte superiore nei bambini con un peso corporeo inferiore a 40 kg e 2 volte superiore negli adolescenti con un peso corporeo superiore a 40 kg rispetto agli adulti. Pertanto, la titolazione della dose deve essere iniziata alla dose più bassa di 4,5 mg e limitata a 18 mg nei bambini di peso inferiore a 40 kg (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dopo 1 mese nei topi, 6 mesi nei ratti e 9 mesi nelle scimmie, il livello di dose privo di effetti avversi osservabili (NOAEL) è stato rispettivamente di 75, 30 e 12 mg/kg/die, p.o., garantendo margini di sicurezza rispettivamente di 9, 1 e 0,4, rispetto all'esposizione al farmaco alla dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, si sono verificati, a  $T_{max}$ , episodi convulsivi transitori reversibili, che possono essere attribuiti a un metabolita presente in quantità abbondante in questa specie, ma non negli esseri umani. Nelle scimmie, alle massime dosi, sono stati segnalati segni clinici transitori relativi al SNC, tra cui emesi, tremori e convulsioni. Alle dosi massime, non sono state registrate alterazioni istopatologiche nelle scimmie e i ratti presentavano limitate alterazioni istopatologiche ad alcuni organi (fegato, duodeno, timo, ghiandola surrenale e polmone).

Pitolisant non è stato né genotossico né cancerogeno.

L'effetto teratogeno di pitolisant è stato osservato a dosi tossiche per la madre (margini di sicurezza della teratogenicità < 1 nei ratti e nei conigli). A dosi elevate, pitolisant ha indotto anomalie nella morfologia degli spermatozoi e ne ha diminuito la motilità, senza alcun effetto significativo sugli indici di fertilità nei ratti maschi, ha diminuito la percentuale di conceptus vivi e ha aumentato la perdita post-impianto nei ratti femmina (margini di sicurezza di 1). Ha causato un ritardo nello sviluppo post-natale (margine di sicurezza di 1).

Negli animali, pitolisant e i suoi metaboliti hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare.

Gli studi di tossicità nel ratto in età giovanile hanno rivelato che la somministrazione di pitolisant a dosi elevate ha indotto mortalità correlata alla dose ed episodi convulsivi che possono essere attribuiti a un metabolita presente in quantità abbondante nei ratti, ma non negli uomini.

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

In studi preclinici, sono state condotte ricerche su topi, scimmie e ratti sul potenziale di dipendenza e di abuso da farmaco. Tuttavia, non è possibile trarre una conclusione definitiva sulla tolleranza, la dipendenza e l'autosomministrazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone tipo A  
Talco  
Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

### Rivestimento

Alcool poli(vinilico)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Wakix 4,5 mg compressa

3 anni

#### Wakix 18 mg compressa

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Flacone da 30 o 90 compresse rivestite con film.

#### Wakix 4,5 mg

Disponibile nella confezione da 1 flacone da 30 compresse.

#### Wakix 18 mg

Disponibile nella confezione da 1 flacone da 30 compresse o nella confezione da 1 flacone da 90 compresse o nella confezione multipla contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parigi  
Francia  
Tel: +33 (0)1 47 03 66 33

Fax: +33 (0)1 47 03 66 30  
e-mail: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

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

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31/03/2016  
Data del rinnovo più recente: 17/12/2020

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

#### Wakix 18 mg

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

#### Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francia

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): uno studio di sicurezza multicentrico, osservazionale, post-autorizzativo che documenti l'utilizzazione farmacologica di Wakix e raccolga informazioni sulla sicurezza di Wakix quando utilizzato nella pratica medica di routine.	Rapporto finale: Primo trimestre 2025

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wakix 4,5 mg compresse rivestite con film  
pitolisant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene pitolisant cloridrato, equivalenti a 4,45 mg di pitolisant.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parigi  
Francia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1068/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Wakix 4,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Wakix 4,5 mg compresse rivestite con film  
pitolisant  
uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

30 compresse

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wakix 18 mg compresse rivestite con film  
pitolisant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parigi  
Francia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1068/002      30 compresse rivestite con film  
EU/1/15/1068/004      90 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA INTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 90 (3 x 30) COMPRESSE -  
SENZA BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wakix 18 mg compresse rivestite con film  
pitolisant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parigi  
Francia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1068/003      90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DA 90 (3 x 30) COMPRESSE AVVOLTA IN FOGLIO TRASPARENTE –CON BLUE BOX**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Wakix 18 mg compresse rivestite con film  
pitolisant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Confezione multipla: 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**



**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parigi  
Francia

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1068/003      90 compresse rivestite con film (3 flaconi da 30)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Wakix 18 mg compresse rivestite con film  
pitolisant  
uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

30 compresse  
90 compresse

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Wakix 4,5 mg compresse rivestite con film Wakix 18 mg compresse rivestite con film pitolisant

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale, perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Wakix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Wakix
3. Come prendere Wakix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Wakix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Wakix e a cosa serve**

Wakix contiene il principio attivo pitolisant. È un medicinale usato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 6 anni affetti da narcolessia, con o senza cataplessia.

La narcolessia è una condizione che provoca eccessiva sonnolenza diurna e una tendenza ad addormentarsi improvvisamente in situazioni inappropriate (attacchi di sonno). La cataplessia consiste nella comparsa di improvvisa debolezza muscolare o paralisi senza perdita di coscienza, in risposta a un'improvvisa reazione emotiva, come la rabbia, la paura, la gioia, il riso o lo stupore.

Il principio attivo, pitolisant, si lega ai recettori delle cellule del cervello che sono coinvolti nella stimolazione della vigilanza. Questo aiuta a combattere la sonnolenza diurna e la cataplessia, oltre che a promuovere la vigilanza.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Wakix**

##### **Non prenda Wakix**

- Se è allergico al pitolisant o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se presenta gravi problemi al fegato, perché pitolisant solitamente viene metabolizzato nel fegato e livelli eccessivi possono accumularsi nei pazienti in cui la funzionalità del fegato è gravemente ridotta.
- Se sta allattando con latte materno.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Wakix se una qualsiasi delle situazioni descritte di seguito la riguarda:

- Ha avuto ansia o depressione con pensieri suicidari.
- Ha problemi al fegato o ai reni, perché può essere necessario un adattamento della dose.
- Ha un'ulcera gastrica o assume medicinali che possono irritare lo stomaco, come i medicinali antinfiammatori, perché sono state segnalate reazioni a livello gastrico con l'assunzione di Wakix.
- È obeso/a o anoressico/a, perché durante l'assunzione di Wakix è possibile che il peso corporeo si modifichi (aumento o diminuzione).
- Ha problemi cardiaci: il medico la sottoporrà a regolari controlli durante l'assunzione di Wakix.
- Ha un'epilessia grave.

Se una delle suddette condizioni la riguarda, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Wakix.

#### Altre questioni di cui parlare con il medico o il farmacista:

Alcune persone con anamnesi di disturbi psichiatrici hanno riferito di avere pensieri suicidari durante l'assunzione di questo medicinale. Informi immediatamente il medico se nota che sta diventando depresso o ha pensieri suicidari (vedere paragrafo 4). Può prendere in considerazione la possibilità di chiedere aiuto a un familiare o a un amico intimo nell'individuare segni di depressione o altri cambiamenti nel suo comportamento.

#### **Bambini**

Wakix non deve essere assunto da bambini di età inferiore a 6 anni.

#### **Altri medicinali e Wakix**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Wakix può influenzare il modo con cui agiscono altri medicinali e altri medicinali possono influenzare il modo con cui agisce Wakix. Può essere necessario che il medico adatti la dose.

In particolare, si raccomanda prudenza in caso di assunzione di Wakix insieme ad alcuni antidepressivi (ad es. imipramina, clomipramina e mirtazapina) e ad alcuni medicinali per il trattamento di condizioni allergiche (antistaminici, quali feniramina maleato, clorfeniramina, difenildramina, prometazina, mepiramina, doxilamina).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali: rifampicina (antibiotico), fenitoina, carbamazepina e fenobarbital (utilizzati principalmente per controllare le convulsioni), chinidina, digossina (usate per trattare le anomalie del ritmo cardiaco), paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina (antidepressivi), erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) un rimedio erboristico per la depressione, bupropione (antidepressivo o coadiuvante per chi vuole smettere di fumare), cinacalcet (per il trattamento dei disturbi delle ghiandole paratiroidi), terbinafina (usata per trattare le infezioni da funghi), metformina, repaglinide (usati per il trattamento del diabete), docetaxel, irinotecan (usati nel trattamento del cancro), cisapride (usata per trattare il reflusso gastrico), pimozide (usato per trattare alcuni disturbi mentali), alofantrina (per trattare la malaria), efavirenz (medicinale antivirale per il trattamento dell'HIV), morfina, paracetamolo (usati per trattare il dolore), dabigatran (usato per trattare i problemi delle vene), warfarin (usato per trattare malattie cardiache), probenecid (usato per trattare gotta e artrite gottosa). Pitolisant può essere utilizzato con modafinil o sodio oxibato.

Wakix può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto è necessario adottare adeguati metodi contraccettivi alternativi (vedere paragrafo "Gravidanza").

## **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### Gravidanza

Wakix non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il medico non lo prescriva. Non sono disponibili informazioni sufficienti su rischi particolari associati all'uso di Wakix durante la gravidanza. Se è una donna, deve assumere un contraccettivo durante il trattamento con Wakix e almeno fino a 21 giorni dopo l'interruzione del trattamento. Poiché Wakix può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, devono essere adottati adeguati metodi contraccettivi alternativi.

### Allattamento

Wakix passa nel latte materno negli animali. Le pazienti che assumono Wakix devono interrompere l'allattamento con latte materno.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Si raccomanda cautela nelle attività che richiedono attenzione come la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Si rivolga al medico nel caso in cui non sia sicuro se la sua condizione abbia un effetto negativo sulla sua capacità di guidare.

## **3. Come prendere Wakix**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### Adulti

Il trattamento viene normalmente iniziato con una dose di 9 mg una volta al giorno e gradualmente aumentato alla dose più appropriata nell'arco di tre settimane. In qualsiasi momento, il medico può aumentare o diminuire la dose a seconda di come il medicinale agisce su di lei e di quanto lei lo tollera.

Prima di avvertire il beneficio del medicinale possono trascorrere alcuni giorni, mentre il massimo beneficio di solito è avvertito dopo alcune settimane.

Non modifichi da solo le dosi di Wakix. Qualsiasi variazione del dosaggio deve essere prescritta e monitorata dal medico.

Per una dose di 4,5 mg, prenda una compressa da 4,5 mg.

Per una dose di 9 mg, prenda due compresse da 4,5 mg.

Per una dose di 18 mg, prenda una compressa da 18 mg.

Per una dose di 36 mg, prenda due compresse da 18 mg.

### Adolescenti e bambini di età superiore a 6 anni

Il trattamento viene normalmente iniziato con una dose di 4,5 mg una volta al giorno e gradualmente aumentato fino alla dose più appropriata nell'arco di tre o quattro settimane (vedere sopra).

Se il tuo peso è inferiore a 40 kg, non dovresti assumere più di 18 mg al giorno.

Prenda Wakix una volta al giorno per bocca, al mattino al momento della colazione.

Non prenda una dose di Wakix nel pomeriggio in quanto potrebbe avere difficoltà a dormire.

## **Se prende più Wakix di quanto deve**

Se prende troppe compresse di Wakix, si rivolga al Pronto Soccorso più vicino oppure informi immediatamente il medico o il farmacista. Può avvertire mal di testa, mal di stomaco, una sensazione di malessere o di irritabilità. Può anche avere difficoltà a dormire. Porti con sé questo foglio e tutte le rimanenti compresse.

#### **Se dimentica di prendere Wakix**

Se dimentica di prendere il medicinale prenda la dose successiva alla solita ora, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

#### **Se interrompe il trattamento con Wakix**

Deve continuare a prendere Wakix per il tempo stabilito dal medico. Non interrompa improvvisamente da solo l'assunzione di Wakix.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, anche questo può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, contatti il medico.

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- difficoltà a dormire, sensazione di ansia, sensazione di irritabilità, sensazione di depressione, problemi di sonno
- cefalee, sensazione di "giramento di testa" (vertigini), perdita di equilibrio, tremore
- sensazione di malessere, vomito, indigestione
- stanchezza (affaticamento)

**Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- sudorazione
- diminuzione o aumento dell'appetito
- edema
- sensazione di tensione nervosa, nervosismo, vedere o sentire cose che non esistono realmente
- emozioni mutevoli
- sogni anormali
- tensione
- difficoltà ad addormentarsi all'inizio della notte o nel bel mezzo della notte o al termine della notte, difficoltà nel restare addormentati, sonno eccessivo, sonnolenza
- stato di indifferenza con mancanza di emozioni
- incubi
- sensazione di irrequietezza e incapacità di stare fermi
- reazione di panico
- pensieri suicidari
- interesse sessuale modificato o aumentato
- episodio improvviso e transitorio di debolezza muscolare, spasmi muscolari incontrollabili o movimento di una gamba
- alterazione dell'attenzione
- emicrania
- epilessia
- debolezza
- disturbo del movimento, movimento corporeo rallentato
- sensazione di formicolio, solletico, pizzicore o bruciore alla pelle
- fasi improvvise e imprevedibili di mobilità e immobilità
- sensazione di instabilità
- acuità visiva ridotta, contrazione anomala della palpebra o tic

- sentire un suono quando nessun suono esterno è presente
- battito cardiaco anormale, frequenza cardiaca lenta o veloce, aumento o diminuzione della pressione sanguigna, vampate di calore
- sbadiglio
- bocca secca
- diarrea, dolore addominale, fastidio o dolore alla pancia (addome), stipsi, bruciore di stomaco, mal di stomaco e fastidio allo stomaco, gastrite, eccessiva acidità del tratto gastrointestinale
- prurito, colorito insolitamente rosso della pelle del viso al naso e alle guance, sudorazione eccessiva
- dolore articolare, dolore alla schiena, rigidità muscolare, debolezza muscolare, dolore ai muscoli e alle ossa, dolore alle dita dei piedi e delle mani
- disturbi a urinare
- sanguinamento uterino irregolare
- perdita della forza o estrema stanchezza, dolore toracico, malessere, edema
- aumento di peso, diminuzione di peso, evidenze anormali all'elettrocardiogramma (ECG), valori di laboratorio relativi alla funzionalità del fegato anormali.

**Effetti indesiderati rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- perdita dell'appetito, aumento dell'appetito
- comportamento anormale, stato confusionale, umore depresso, eccitabilità, sensazioni di disagio emotivo o mentale, sensazione, durante il sonno, di vedere o sentire cose che non esistono realmente
- perdita di coscienza, cefalea muscolotensiva, difficoltà di memoria, scarsa qualità del sonno
- fastidio addominale, difficoltà o dolore alla deglutizione, flatulenza, infiammazione del tratto digestivo
- infezione della pelle, sensibilità eccessiva alla luce del sole
- dolore al collo, dolore toracico
- aborto spontaneo
- dolore, sudorazione notturna, senso di oppressione
- elevati livelli ematici dell'enzima creatinina fosfochinasi, condizione fisica generale anormale, modificazione dei risultati dell'elettrocardiogramma (ECG)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Wakix**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Wakix**



Il principio attivo è pitolisant.

#### Wakix 4,5 mg compressa

Ciascuna compressa contiene pitolisant cloridrato, equivalenti a 4,45 mg di pitolisant

#### Wakix 18 mg compressa

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

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, crospovidone Typo A, talco, magnesio stearato, silice colloidale anidra, alcool poli(vinilico), titanio diossido (E171), macrogol 3350.

### **Descrizione dell'aspetto di Wakix e contenuto della confezione**

Wakix 4,5 mg è disponibile come compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa, di 3,7 mm, recante su un lato la scritta "5".

Wakix 18 mg è disponibile come compressa rivestita con film, bianca, rotonda e biconvessa, di 7,5 mm, recante su un lato la scritta "20".

Wakix è disponibile in un flacone da 30 o 90 compresse.

Wakix 4,5 mg: Disponibile nella confezione da 1 flacone da 30 compresse.

Wakix 18 mg: Disponibile nella confezione da 1 flacone da 30 compresse o nella confezione da 1 flacone da 90 compresse o nella confezione multipla contenente 90 (3 flaconi da 30) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parigi  
Francia

### **Produttore**

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

Wakix 4,5 mg  
Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Bioprojet Benelux

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**

Bioprojet Italia srl  
0039 02 84254830

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**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0046 70578 61 00

[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)

[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)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

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

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.