

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wakix 4,5 mg filmomhulde tabletten

Wakix 18 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Wakix 4.5 mg filmomhulde tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride overeenkomend met 4,45 mg pitolisant.

Wakix 18 mg filmomhulde tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Wakix 4.5 mg filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, 3,7 mm diameter, gemarkeerd met “5” aan één zijde.

Wakix 18 mg filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, 7,5 mm diameter, gemarkeerd met “20” aan één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Wakix is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar voor de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie (zie ook rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden opgestart door een arts die ervaring heeft in de behandeling van slaapstoornissen.

#### Dosering

##### Volwassenen

Wakix moet in de laagste werkzame dosis worden gebruikt, afhankelijk van de reactie en tolerantie van de individuele patiënt, volgens een opwaarts titratieschema, zonder de dosis van 36 mg/dag te overschrijden:

- Week 1: aanvangsdosis van 9 mg (twee tabletten van 4,5 mg) per dag.

- Week 2: de dosis mag worden verhoogd tot 18 mg (één tablet van 18 mg) per dag of verlaagd tot 4,5 mg (één tablet van 4,5 mg) per dag.
- Week 3: de dosis mag worden verhoogd tot 36 mg (twee tabletten van 18 mg) per dag.

De dosis kan op elk ogenblik worden verlaagd (tot 4,5 mg per dag) of verhoogd (tot 36 mg per dag) afhankelijk van de beoordeling van de arts en de reactie van de patiënt.

De totale dagelijkse dosis moet worden toegediend als een enkelvoudige dosis 's morgens bij het ontbijt.

#### *Behoud van werkzaamheid*

Aangezien de werkzaamheidsgegevens op lange termijn beperkt zijn (zie rubriek 5.1), moet de verdere werkzaamheid van de behandeling regelmatig door de arts beoordeeld worden.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten beschikbaar. Daarom moet de dosering aangepast worden volgens de nier- en leverstatus.

##### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet de maximum dagelijkse dosis 18 mg bedragen.

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) kan twee weken na het aanvangen van de behandeling de dagelijkse dosis verhoogd worden zonder een maximale dosis van 18 mg te overschrijden (zie rubriek 5.2).

Pitolisant is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubriek 4.3).

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis.

##### *Pediatrische patiënten*

Wakix moet worden gebruikt in de optimale dosis, afhankelijk van de individuele respons en tolerantie van de patiënt, volgens een verhoogd titratieschema, zonder de dosis van 36 mg/dag te overschrijden (18 mg/dag voor kinderen die minder dan 40 kg wegen).

- Week 1: aanvangsdosis van 4,5 mg (één tablet van 4,5 mg) per dag.
- Week 2: de dosis mag worden verhoogd tot 9 mg (twee tabletten van 4,5 mg) per dag.
- Week 3: de dosis mag worden verhoogd tot 18 mg (één tablet van 18 mg) per dag.
- Week 4: bij kinderen die 40 kg of meer wegen, kan de dosis worden verhoogd tot 36 mg (twee tabletten van 18 mg) per dag.

De dosis kan op elk moment worden verlaagd (tot 4,5 mg per dag) of verhoogd (tot 36 mg per dag bij kinderen die 40 kg of meer wegen of 18 mg per dag bij kinderen die minder dan 40 kg wegen) op basis van de beoordeling van de arts en de reactie van de patiënt.

De totale dagelijkse dosis moet worden toegediend als een enkelvoudige dosis 's morgens bij het ontbijt.

##### *Patiënten met vertraagde metabolisatie*

In vergelijking met CYP2D6 versnelde metabolisatie, wordt een hogere systemische blootstelling (tot 3 maal) waargenomen bij personen met CYP2D6 vertraagde metabolisatie. In het opwaartse titratieschema, moet bij de dosistoename rekening worden gehouden met deze hogere blootstelling.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Psychische stoornissen

Pitolisant moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen, zoals ernstige angst of zware depressie met suïcidale gedachten. Zelfmoordgedachten zijn gemeld bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis die werden behandeld met pitolisant.

#### Nier- of leverfunctiestoornis

Pitolisant moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met nierinsufficiëntie of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) en het doseringsschema moet worden aangepast volgens rubriek 4.2.

#### Gastro-intestinale stoornissen

Er zijn gastro-intestinale stoornissen gemeld bij het gebruik van pitolisant, daarom moet het met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met zuurgerelateerde maagaandoeningen (zie rubriek 4.8) of wanneer het samen wordt toegediend met prikkelende stoffen voor de maag, zoals corticosteroiden of NSAID's.

#### Voedingsstoornissen

Pitolisant moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met ernstige obesitas of met ernstige anorexie (zie rubriek 4.8). In geval van significante gewichtsveranderingen moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden door de arts.

#### Hartstoornissen

In twee speciale QT-studies veroorzaakten suprathérapeutische doses van pitolisant (3-6 keer de therapeutische dosis, dat wil zeggen 108 mg tot 216 mg) lichte tot matige verlenging van het QTc-interval (10-13 ms). Uit klinische onderzoeken kwam geen specifiek signaal met betrekking tot de cardiale veiligheid naar voren bij therapeutische doses van pitolisant. Desondanks moeten patiënten met een hartziekte die tegelijkertijd andere QT-verlengende geneesmiddelen innemen of middelen waarvan bekend is dat deze het risico op repolarisatiestoornissen verhogen, of patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen innemen die de  $C_{max}$  en AUC-verhouding van pitolisant significant verhogen (zie rubriek 4.5), of patiënten met ernstige nier- of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4), nauwlettend worden opgevolgd (zie rubriek 4.5).

#### Epilepsie

Convulsies werden gemeld bij hoge doses in diersmodellen (zie rubriek 5.3). In klinische studies werd één verergering van epilepsie gemeld bij één epilepsiepatiënt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige epilepsie.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en ten minste gedurende 21 dagen na stopzetting van de behandeling (op basis van de halfwaardetijd van pitolisant/metabolieten). Pitolisant kan de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie verminderen. Daarom moet er een alternatieve methode voor doeltreffende anticonceptie worden gebruikt als de vrouwelijke patiënt hormonale anticonceptie gebruikt (zie rubriek 4.5 en 4.6).

#### Geneesmiddeleninteracties

De combinatie van pitolisant met substraten van CYP3A4 met een smalle therapeutische breedte moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Reboundeffect

Er werd geen reboundeffect gemeld tijdens klinische studies. Stopzetting van de behandeling moet echter worden opgevolgd.

#### Misbruik van het geneesmiddel

Pitolisant vertoonde afwezigheid van of een laag risico op misbruik volgens klinische gegevens (specifiek onderzoek naar het risico op misbruik bij mensen bij doses van 36 tot 216 mg bij volwassenen, en waargenomen misbruikgerelateerde bijwerkingen in fase III-studies).

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Antidepressiva

Tri- of tetracyclische antidepressiva (bijv. imipramine, clomipramine, mirtazapine) kunnen de werkzaamheid van pitolisant verminderen omdat ze een remmende werking vertonen op de histamine-H1-receptor en mogelijk het effect van endogene histamine dat wordt vrijgegeven in de hersenen door de behandeling, teniet doen.

#### Antihistaminica

Antihistaminica (H1-receptorantagonisten) die de bloed-hersenbarrière passeren (bijv. feniraminemaleaat, chloorfeniramine, difenhydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine) kunnen de werkzaamheid van pitolisant verzwakken.

#### QT-verlengende stoffen of stoffen waarvan bekend is dat ze het risico op repolarisatiestoornissen verhogen

Combinatie met pitolisant moet nauwlettend opgevolgd worden (zie rubriek 4.4).

#### Farmacokinetische interacties

##### *Geneesmiddelen die een invloed hebben op de metabolisering van pitolisant*

##### *- Enzyminducerende agentia*

De gelijktijdige toediening van pitolisant met rifampicine in meerdere doses deed de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC-verhouding van pitolisant significant dalen met respectievelijk ongeveer 39% en 50%. Daarom moet de gelijktijdige toediening van pitolisant met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) voorzichtig gebeuren. Met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) dient men voorzichtig te zijn wanneer het gelijktijdig met pitolisant wordt ingenomen omwille van het sterke CYP3A4-inducerende effect ervan. Klinische monitoring is noodzakelijk wanneer beide werkzame stoffen worden gecombineerd en mogelijk ook een dosisaanpassing tijdens deze combinatie en één week na de behandeling met de inductor. In een klinische multidoses studie, zorgt de combinatie van pitolisant en probenecide voor een verhoogde AUC van pitolisant van ongeveer 34%.

- CYP2D6-remmers

De gelijktijdige toediening van pitolisant met paroxetine deed de gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC_{0-72h}$  - verhouding van pitolisant significant stijgen met respectievelijk ongeveer 47% en 105%. Gezien de tweevoudige stijging van blootstelling aan pitolisant dient de gelijktijdige toediening ervan met CYP2D6-remmers (bijv. paroxetine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, kinidine, terbinafine, cinacalcet) met voorzichtigheid te gebeuren. Een dosisaanpassing tijdens de combinatie zou ook kunnen worden overwogen.

*Geneesmiddelen waarbij pitolisant invloed kan hebben op de metabolisering*

- CYP3A4- en CYP2B6-substraten

Op basis van in-vitrogegevens kunnen pitolisant en de belangrijkste metabolieten ervan CYP3A4 en CYP2B6 induceren bij therapeutische concentraties en door extrapolatie, CYP2C, UGT's en P-gp. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de omvang van deze interactie. Daarom moet de combinatie van pitolisant met substraten van CYP3A4 en met een smalle therapeutische breedte (bijv. immunosuppressiva, docetaxel, kinaseremmers, cisapride, pimozide, halofantrine) worden vermeden (zie rubriek 4.4). Met andere substraten van CYP3A4, CYP2B6 (bijv. efavirenz, bupropion), CYP2C (bijv. repaglinide, fenytoïne, warfarine), P-gp (bijv. dabigatran, digoxine) en UGT (bijv. morfine, paracetamol, irinotecan) moet de werkzaamheid ervan nauwlettend klinisch worden opgevolgd.

Met orale anticonceptiemiddelen moet de combinatie met pitolisant worden vermeden en moet een andere betrouwbare anticonceptiemethode worden gebruikt.

- Substraten van OCT1

Pitolisant vertoont meer dan 50% inhibitie tegenover OCT1 (organische kationtransporter 1) bij 1,33  $\mu\text{m}$ , de geëxtrapoleerde  $IC_{50}$  van pitolisant bedraagt 0,795  $\mu\text{m}$ .

Zelfs al is de klinische relevantie van dit effect niet vastgesteld, wordt toch aanbevolen voorzichtigheid te betrachten wanneer pitolisant wordt toegediend met een substraat van OCT1 (bijv. metformine (biguanides)) (zie rubriek 5.2).

De combinatie van pitolisant met modafinil of natriumoxybaat, gangbare behandelingen voor narcolepsie, werd geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers in therapeutische doseringen. Er werd geen relevante farmacokinetische interactie tussen geneesmiddelen waargenomen met modafinil of met natriumoxybaat.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en ten minste gedurende 21 dagen na stopzetting van de behandeling (op basis van de halfwaardetijd van pitolisant/metabolieten). Pitolisant/metabolieten kunnen de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie verminderen. Daarom moet er een alternatieve methode voor doeltreffende anticonceptie worden gebruikt als de vrouw hormonale anticonceptie gebruikt (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pitolisant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogeniciteit. Bij ratten werd aangetoond dat pitolisant/metabolieten de placenta passeren (zie rubriek 5.3).

Pitolisant mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Uit dieronderzoek blijkt dat pitolisant/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met pitolisant (zie rubriek 4.3).

### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden op effecten op spermaparameters, zonder significante impact op het voortplantingsvermogen bij mannetjes en een daling van het percentage levende foetussen bij behandelde vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pitolisant heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die pitolisant gebruiken en abnormaal slaperig zijn, moeten erop worden gewezen dat hun niveau van alertheid mogelijk niet naar normaal terugkeert. Patiënten met extreme slaperigheid overdag, waaronder gebruikers van pitolisant, moeten frequent opnieuw worden beoordeeld op hun mate van slaperigheid en, waar gepast moet hen geadviseerd worden om niet te rijden en om andere mogelijk gevaarlijke activiteiten te vermijden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen die zijn gemeld met pitolisant bij volwassen patiënten waren slaperigheid (8,4%), hoofdpijn (7,7%), misselijkheid (4,8%), angst (2,1%), prikkelbaarheid (1,8%), duizeligheid (1,4%), depressie (1,3%), tremor (1,2%), slaapstoornissen (1,1%), vermoeidheid (1,1%), braken (1,0%), vertigo (1,0%), dyspepsie (1,0%), gewichtstoename (0,9%), pijn in de bovenbuik (0,9%). De ernstigste bijwerkingen zijn een abnormale gewichtsafname (0,09%) en spontane abortus (0,09%).

### Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met pitolisant tijdens klinische studies met narcolepsie en andere indicaties waren ingeschreven en zijn hieronder weergegeven als MedDRA voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en frequentie; de frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); binnen elke frequentie worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst voorgesteld:

MedDRA Systeem/Orgaan klasse	Vaak	Soms	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Verhoogde eetlust Vochtretentie	Anorexie Hyperfagie Eetluststoornis

Psychische stoornissen	Slapeloosheid Angst Prikkelbare stemming Depressie Slaapstoornis	Agitatie Hallucinatie Visuele/auditieve hallucinatie Stemmingsstoornis Abnormale dromen Slaapstoornissen Doorslaapstoornis Inslaapstoornis Te vroeg ontwaken Zenuwachtigheid Gespannenheid Apathie Nachtmerrie Rusteloosheid Paniekaanval Verminderd libido Verhoogd libido Zelfmoordgedachten	Abnormaal gedrag Verwardheid Depressieve stemming Prikkelbaarheid Obsessieve gedachten Dysforie Hypnopompische hallucinatie Depressief symptoom Hypnagoge hallucinatie Geestelijke aftakeling
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid Tremor	Dyskinesie Evenwichtsstoornis Kataplexie Aandachtsstoornis Dystonie Aan-uitverschijnsel Hypersomnie Migraine Psychomotorische hyperactiviteit Rustelozebenenensyndroom Somnolentie Epilepsie Bradykinesie Paresthesie	Bewustzijnsverlies Spanningshoofdpijn Geheugenstoornis Slechte slaapkwaliteit
Oogaandoeningen		Verminderde gezichtsscherpte Blefarospasme	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Draaiduizeligheid	Tinnitus	
Hartaandoeningen		Extrasystolen Bradycardie	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie Opvlieger	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Geeuwen	
Maag- darmstelselaandoeningen	Nausea Braken Dyspepsie	Droge mond Buikpijn Diarree Buikklasten Pijn in de bovenbuik Constipatie Gastro-oesofageale refluxziekte	Opgeblazen gevoel Dysfagie Flatulentie Odynofagie Enterocolitis



		Maagontsteking Gastro-intestinale pijn Hyperaciditeit Orale paresthesie Maagklachten	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem Pruritus Rash Hyperhidrose Zweten	Toxische huidrupties Fotogevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie Rugpijn Stijve spieren Zwakke spieren Musculoskeletale pijn Myalgie Pijn in ledemaat	Nekpijn Musculoskeletale pijn in de borst
Nier- en urine­wegaandoeningen		Pollakisurie	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Spontane abortus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Metrorragie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Asthenie Pijn op de borst Zich abnormaal voelen Malaise Oedeem Perifeer oedeem	Pijn Nachtelijk zweten Beklemmend gevoel op de borst
Onderzoeken		Gewichtstoename Gewichtsverlies Verhoogde leverenzymen QT-verlenging elektrocardiogram Verhoogde hartslag Verhoogde gamma- glutamyltransferase	Verhoogde creatine- fosfokinase Abnormale algemene lichamelijke toestand Afwijking in repolarisatie van elektrocardiogram T-golf inversie van elektrocardiogram

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Hoofdpijn en slapeloosheid*

Tijdens klinische studies zijn episoden van hoofdpijn en slapeloosheid gemeld (7,7% tot 8,4%). De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig. Als de symptomen aanhouden, moet een lagere dagelijkse dosis of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

#### *Maagaandoeningen*

Maagaandoeningen veroorzaakt door hyperaciditeit zijn gemeld tijdens klinische studies bij 3,5% van de patiënten die pitolisant kregen. Deze effecten waren meestal licht tot matig. Als ze aanhouden, moet een corrigerende behandeling met protonpompremmers worden gestart.

#### *Pediatrische patiënten (6 tot 17 jaar)*

De pediatrie populatie is onderzocht in een dubbelblind multicenter gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek; in totaal werden 73 kinderen en adolescenten met narcolepsie met of zonder kataplexie gedurende 8 weken behandeld met pitolisant.

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. De meest frequent gerapporteerde gerelateerde bijwerkingen in deze populatie waren hoofdpijn (11%), slaperigheid (5,5%) en hypertensie (2,7%).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Symptomen bij een overdosis van Wakix kunnen onder meer hoofdpijn, slaperigheid, prikkelbaarheid, nausea en buikpijn zijn.

#### Behandeling

In geval van een overdosis worden ziekenhuisopname en bewaking van de vitale functies aanbevolen. Er is geen duidelijk geïdentificeerd tegengif.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Alle overige preparaten voor het centrale zenuwstelsel, ATC-code: N07XX11.

#### Werkingsmechanisme

Pitolisant is een krachtige, oraal actieve histamine H3-receptorantagonist/inverse agonist die door blokkering van histamineautoreceptoren, de activiteit bevordert van histaminerge neuronen van de hersenen, dit is een groot arousalstelsel met wijdverspreide projecties naar alle delen van de hersenen. Pitolisant moduleert ook verschillende neurotransmittersystemen, waardoor de afgifte van acetylcholine, noradrenaline en dopamine in de hersenen wordt verhoogd. Er werd echter geen toename van de afgifte van dopamine in het striatale complex, waaronder de nucleus accumbens, aangetoond voor pitolisant.

#### Farmacodynamische effecten

Bij narcoleptische patiënten met of zonder kataplexie verbetert pitolisant het niveau en de duur van de wakkere toestand en alertheid overdag, beoordeeld door objectieve metingen van het vermogen om wakker te blijven (bijv. Maintenance of Wakefulness Test (MWT)) en van de aandacht (bijv. Sustained Attention to Response Task (SART)).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

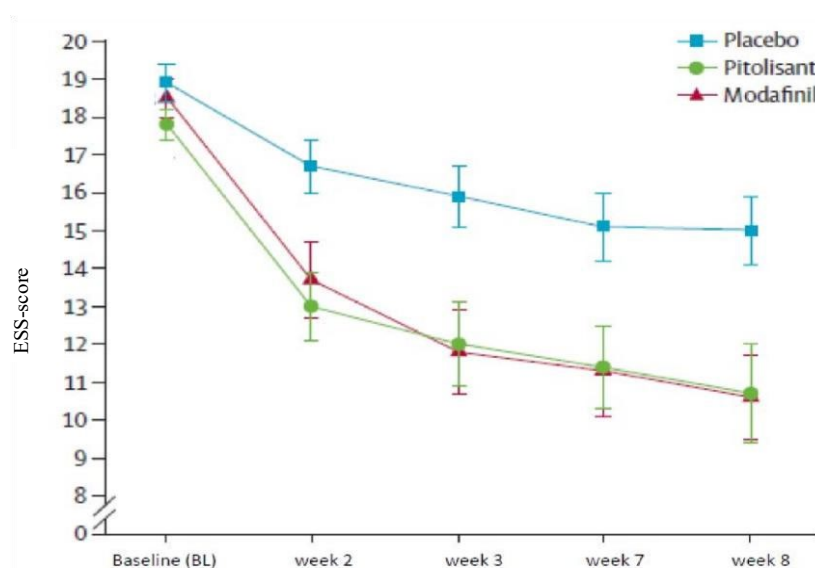
##### Volwassen populatie

Narcolepsie (met of zonder kataplexie) is een chronische aandoening. De werkzaamheid van pitolisant tot 36 mg eenmaal per dag voor de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie werd

vastgesteld in twee belangrijke 8 weken durende multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met parallelle groepen (Harmony I en Harmony CTP). Harmony Ibis, een studie met een vergelijkbare opzet, was beperkt tot 18 mg eenmaal daags. Langetermijngegevens over de veiligheid van pitolisant bij deze indicatie zijn beschikbaar in de open-label langetermijnstudie HARMONY III.

De hoofdstudie (Harmony 1), dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en modafinilgecontroleerde (400 mg/dag) studies met parallelle groepen met flexibele dosisaanpassing, omvatte 94 patiënten (31 patiënten behandeld met pitolisant, 30 met placebo en 33 met modafinil). De dosering werd gestart met 9 mg eenmaal per dag en werd verhoogd volgens de werkzaamheidsrespons en tolerantie tot 18 mg of 36 mg eenmaal per dag met een interval van 1 week. De meeste patiënten (60%) bereikten de dosering van 36 mg eenmaal per dag. Om de werkzaamheid van pitolisant op extreme slaperigheid overdag (EDS, Excessive Daytime Sleepiness) te beoordelen, werd de Epworth Slaperigheidsschaal (ESS) gebruikt als primair werkzaamheids criterium. De resultaten met pitolisant waren significant hoger dan deze in de placebogroep (gemiddeld verschil: -3,33; 95%-BI [-5,83 tot -0,83];  $p < 0,05$ ), maar verschilden niet significant van de resultaten in de modafinil-groep (gemiddeld verschil: 0,12; 95%-BI [-2,5 tot 2,7]). Het wakker-zijn-effect van de twee werkzame stoffen werd vastgesteld op een vergelijkbaar percentage (Figuur 1).

**Figuur 1: Veranderingen in Epworth Slaperigheidsschaalscore (ESS) (gemiddelde  $\pm$  SEM) van baseline tot week 8 in de studie Harmony 1**



Het effect op Epworth (ESS) werd ondersteund in twee laboratoriumtests inzake de alertheid en aandacht (Maintenance of Wakefulness Test (MWT) ( $p = 0,044$ ) en Sustained Attention to Response (SART) ( $p = 0,053$ , niet significant, maar wel bijna).

De frequentie van kataplexieaanvallen bij patiënten die dit symptoom vertoonden, was significant verminderd ( $p = 0,034$ ) met pitolisant (-65%) vergeleken met placebo (-10%). Het aantal dagelijkse kataplexieaanvallen (geometrisch gemiddelde) bedroeg 0,52 bij baseline en 0,18 tijdens het laatste bezoek voor pitolisant en 0,43 bij baseline en 0,39 tijdens het laatste bezoek voor placebo, met een relatief risico  $rR = 0,38$  [0,16 ; 0,93] ( $p = 0,034$ ).

De tweede hoofdstudie (Harmony Ibis) omvatte 165 patiënten (67 behandeld met pitolisant, 33 met placebo en 65 met modafinil). De studieopzet was vergelijkbaar met de studie Harmony I, behalve dat de maximumdosering voor pitolisant die werd bereikt door 75% van de patiënten 18 mg eenmaal daags bedroeg in plaats van 36 mg in Harmony I. Aangezien een belangrijke disbalans leidde tot vergelijking van resultaten met of zonder clustergroepering van centra, vertoonde de meeste conservatieve benadering niet-significante daling van de ESS-score met pitolisant vergeleken met placebo

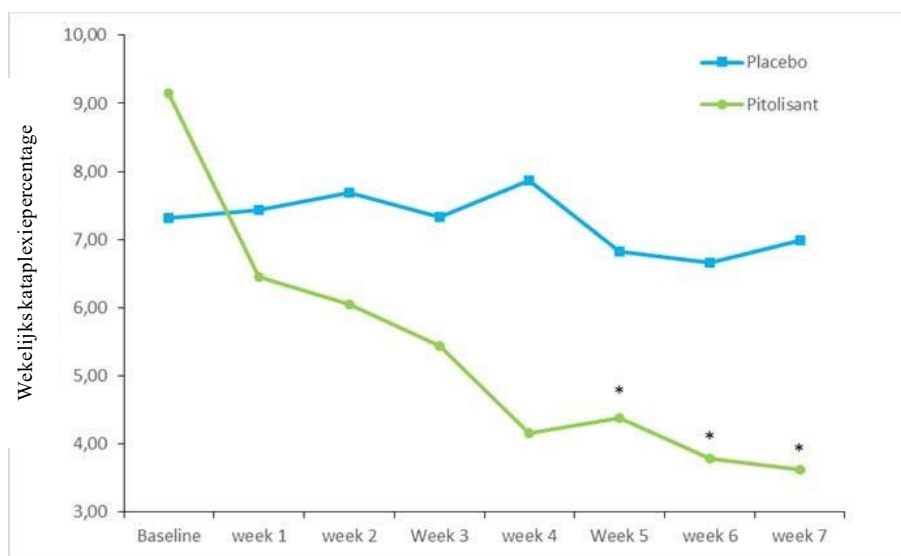
(pitolisant-placebo=-1,94 met  $p = 0,065$ ). De resultaten van de kataplexiepercentages bij 18 mg eenmaal daags waren niet consistent met die van de eerste hoofdstudie (36 mg eenmaal daags).

Verbetering van de twee objectieve tests van het wakker zijn en de aandacht, MWT en SART, met pitolisant was significant versus placebo (respectievelijk  $p = 0,009$  en  $p = 0,002$ ) en niet-significant versus modafinil (respectievelijk  $p = 0,713$  en  $p = 0,294$ ).

Harmony CTP, een ondersteunende, dubbelblinde, gerandomiseerde studie met parallelle groepen van pitolisant versus placebo, werd ontworpen voor het vaststellen van de werkzaamheid van pitolisant bij patiënten met kataplexie met een hoge frequentie bij narcolepsie. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering in het gemiddeld aantal kataplexieaanvallen per week tussen de 2 weken bij baseline en de 4 weken van de stabiele behandelingsperiode aan het einde van de studie. 105 narcoleptische patiënten met wekelijkse kataplexieaanvallen met een hoge frequentie bij baseline werden opgenomen (54 patiënten behandeld met pitolisant en 51 met placebo). De dosering werd gestart met 4,5 mg eenmaal per dag en werd verhoogd, volgens de werkzaamheidsrespons en tolerantie tot 9 mg, 18 mg of 36 mg eenmaal per dag met een interval van 1 week. De meeste patiënten (65%) bereikten de dosering van 36 mg eenmaal per dag.

Voor het primaire werkzaamheidseindpunt, het wekelijkse aantal kataplexie-episoden (WRC, Weekly Rate of Cataplexy episodes), waren de resultaten met pitolisant significant superieur aan die in de placebogroep ( $p < 0,0001$ ), met een progressieve daling van 64% ten opzichte van baseline tot het einde van de behandeling (Figuur 2). Bij baseline bedroeg het geometrische gemiddelde van WRC 7,31 (mediaan = 6,5 [4,5; 12]) en 9,15 (mediaan = 8,5 [5,5; 15,5]) in respectievelijk de placebo- en pitolisantgroep. Tijdens de stabiele periode (tot het einde van de behandeling) daalde het geometrische gemiddelde WRC tot 6,79 (mediaan = 6 [3; 15]) en 3,28 (mediaan = 3 [1,3; 6]) in respectievelijk de placebo- en pitolisantgroep bij patiënten die ten minste één kataplexie-episode hadden doorgemaakt. De geobserveerde WRC in de pitolisantgroep bedroeg ongeveer de helft van de WRC in de placebogroep: de effectgrootte van pitolisant vergeleken met placebo werd samengevat door het relatieve risico  $rR(Pt/Pb)$ ,  $rR = 0,512$ ; 95%-BI [0,435 tot 0,603];  $p < 0,0001$ ). De effectgrootte van pitolisant vergeleken met placebo op basis van een model voor WRC gebaseerd op BOCF met centrum als een vast effect bedroeg 0,581, 95%-BI [0,493 tot 0,686];  $p < 0,0001$ .

**Figuur 2: Veranderingen in wekelijkse kataplexie-episoden (geometrisch gemiddelde) van baseline tot week 7 in de studie Harmony CTP**

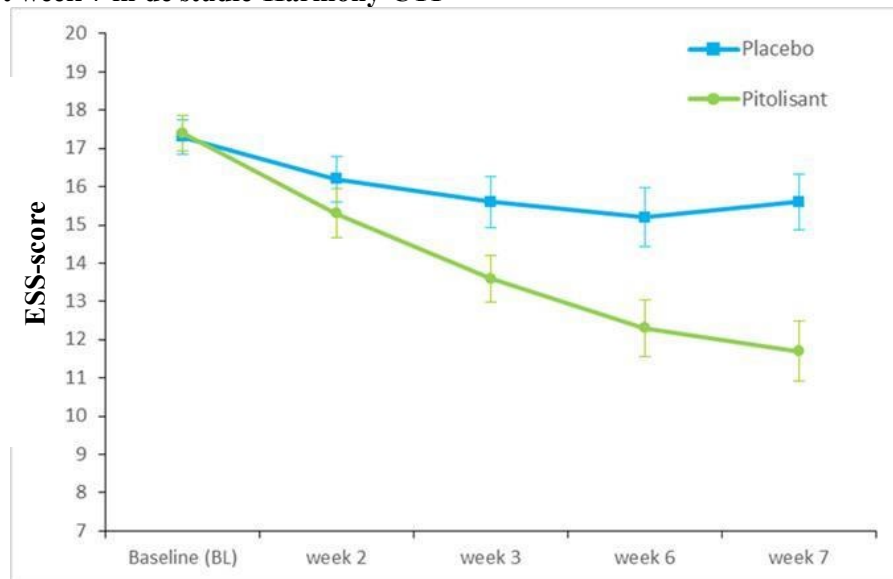


\* $p < 0,0001$  vs placebo

Het effect van pitolisant op EDS werd ook beoordeeld in deze populatie met behulp van de ESS-score. In de pitolisantgroep daalde ESS significant tussen baseline en het einde van de behandeling vergeleken met placebo met een geobserveerde gemiddelde verandering van  $-1,9 \pm 4,3$  en  $-5,4 \pm 4,3$

(gemiddelde  $\pm$  SA) voor respectievelijk placebo en pitolisant, ( $p < 0,0001$ ) (Figuur 3). Dit effect op EDS werd bevestigd door de resultaten op de Maintenance of Wakefulness Test (MWT). Het geometrische gemiddelde van de verhoudingen ( $MWT_{\text{Einde}}/MWT_{\text{Baseline}}$ ) bedroeg 1,8 (95%-BI 1,19; 2,71,  $p = 0,005$ ). De MWT-waarde in de pitolisantgroep was 80% hoger dan in de placebogroep.

**Figuur 3: Veranderingen in Epworth Slaperigheidsschaalscore (ESS) (gemiddelde  $\pm$  SEM) van baseline tot week 7 in de studie Harmony CTP**



De open-label, fase-III-langetermijnstudie (HARMONY III) beoordeelde de veiligheid op lange termijn van pitolisant bij patiënten die leden aan narcolepsie (met of zonder kataplexie) gedurende 12 maanden en met een verlenging van maximaal 5 jaar. 102 narcoleptische patiënten met of zonder kataplexie werden opgenomen in de follow-up-periode die 12 maanden duurde. 68 patiënten voltooiden de eerste periode van 12 maanden. 45, 38, 34 en 14 patiënten voltooiden respectievelijk de follow-up-periodes van 2, 3, 4 en 5 jaar.

De maximale dosis die tijdens de studie werd ontvangen, was 36 mg per dag bij 85% van de patiënten. Na 12 maanden behandeling zijn de verbeteringen in EDS, beoordeeld aan de hand van de ESS-score van de resterende patiënten, van dezelfde orde van grootte als die waargenomen tijdens de andere onderzoeken die verricht werden bij narcoleptische patiënten. De afname van de gemiddelde ESS-score (SD) was -3,62 (4,63) na 1 jaar tijd.

Na een behandeling van 12 maanden met pitolisant is de frequentie van symptomen zoals slaapaanvallen, slaapverlamming, kataplexie en hallucinaties verbeterd.

Er werd geen groot veiligheidsrisico vastgesteld. De waargenomen veiligheidsresultaten waren vergelijkbaar met die gerapporteerd in eerdere onderzoeken waarbij pitolisant slechts gedurende maximaal 3 maanden werd gegeven in een dosis van 36 mg eenmaal daags.

#### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van pitolisant tot 36 mg eenmaal daags is onderzocht voor de behandeling van narcolepsie met of zonder kataplexie bij kinderen vanaf 6 jaar tot 18 jaar in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel groepsonderzoek van 8 weken. 110 patiënten (72 patiënten in de groep met pitolisant, 38 in de placebogroep) waren betrokken bij het onderzoek. De dosering werd gestart met 4,5 mg eenmaal per dag en werd verhoogd, overeenkomstig de werkzaamheidsrespons en tolerantie, tot 18 mg of 36 mg eenmaal per dag met een interval van 1 week. Patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg bleven bij een maximale dosis van 18 mg. De meeste patiënten (60%) bereikten de dosering van 36 mg eenmaal per dag. 35 patiënten (31,8%) waren 6 tot 11 jaar oud en 75 patiënten (68,2%) waren 12 tot 18 jaar oud. Om de werkzaamheid van pitolisant bij overmatige slaperigheid overdag (EDS) en kataplexie (CTP) te beoordelen, werd de totaalscore van de Ullanlinna-narcolepsieschaal (UNS) gebruikt als primair werkzaamheids criterium, beoordeeld als de verandering vanaf baseline, tot het einde van de dubbelblinde periode. Het geschatte gemiddelde verschil (SE) [95%-BI] volgens de kleinste-kwadratenmethode van UNS tussen

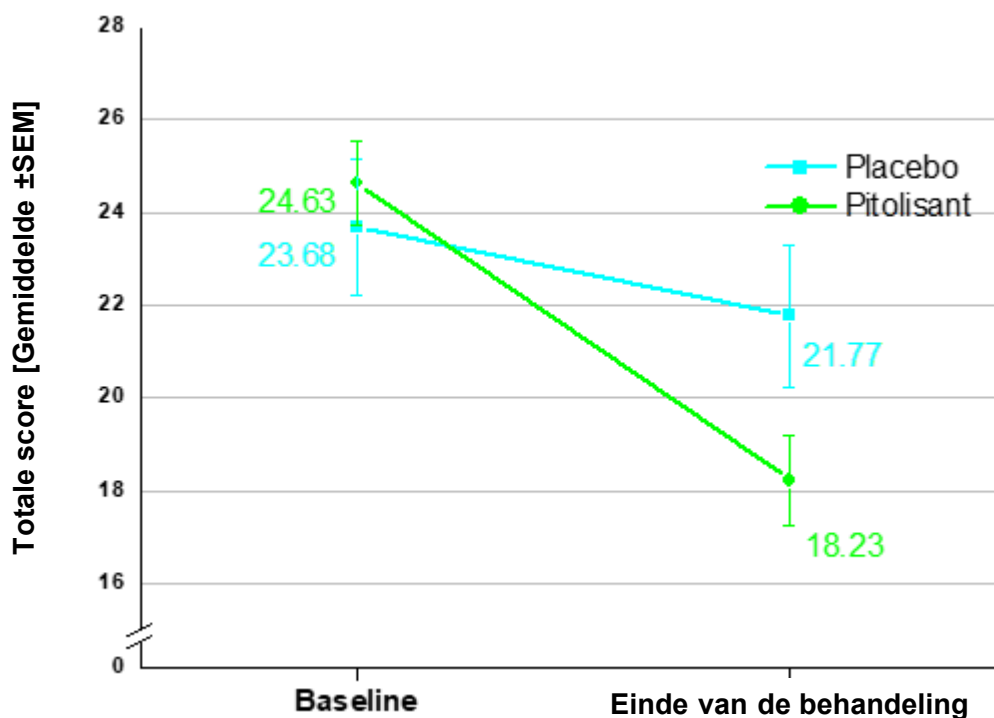
behandelingsgroepen (pitolisant minus placebo) was -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99], p=0,0073. Secundaire eindpunten waren onder meer de Paediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS), de UNS-kataplexie (CTP) subscore en de WRC. Het geschatte gemiddelde verschil (SE) [95%-BI] volgens de kleinste-kwadratenmethode van de totale PDSS-score tussen behandelgroepen (pitolisant minus placebo) was -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31], p=0,0015. In de subgroep patiënten met narcolepsie type 1, bij wie bij inclusie geen minimaal niveau van kataplexie vereist was (N=61 in de groep met pitolisant; N=29 in de placebogroep) was het geschatte gemiddelde verschil (SE) [95%-BI] volgens de kleinste-kwadratenmethode van de UNS-CTP-subscore tussen behandelingsgroepen (pitolisant minus placebo) -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], p=0,0229, en was de verhouding tussen de WRC in de pitolisant-groep en de WRC in de placebogroep, gecorrigeerd voor de uitgangswaarde in het voordeel van pitolisant (0,42 [95%-BI: 0,18; 1,01], p=0,0540).

**Tabel 1: overzicht van werkzaamheidsresultaten na 8 weken in de fase 3 pediatrie studie**

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
<b>Ullanlinna-narcolepsieschaal (UNS)</b>		
<i>Totaalscore</i>		
Gemiddelde bij baseline (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Gemiddelde bij einde van de behandeling (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Gemiddelde verschil volgens de kleinste-kwadratenmethode (SE) – verandering ten opzichte van baseline	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Schatting, 95%-BI		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-waarde		0,0073
<b>Paediatric Daytime Sleepiness Score (PDSS)</b>		
Gemiddelde bij baseline (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Gemiddelde bij einde van de behandeling (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Gemiddelde verschil volgens de kleinste-kwadratenmethode (SE) – verandering ten opzichte van baseline	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Schatting, 95%-BI		-3,41 (-5,52; -1,31)
p-waarde		0,0015
	Placebo (n= 29)	Pitolisant (n= 61)
<b>UNS-Kataplexie Subscore*</b>		
Gemiddelde bij baseline (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Gemiddelde bij einde van de behandeling (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Gemiddelde verschil volgens de kleinste-kwadratenmethode (SE) – verandering ten opzichte van baseline	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Schatting, 95%-BI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-waarde		0,0229
<b>Weekly Cataplexy Rate (WRC)*</b>		
Gemiddelde bij baseline (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Gemiddelde verschil volgens de kleinste-kwadratenmethode (SE) – verandering ten opzichte van baseline	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Schatting, 95%-BI		0,42 (0,18; 1,01)
p-waarde		0,0540

\*alleen gemeten bij patiënten met type I narcolepsie

**Figuur 4** Verandering in de gemiddelde totaalscore op de Ullanlinna-narcolepsieschaal (gemiddelde  $\pm$  SEM) van baseline tot het einde van de behandeling (volledige analyseset)



Baseline= [V1-score (D-14) + V2-score (D0)] /2  
 Einde van de behandeling= [V6-score (D49) + V7-score (D56)] /2  
 SEM=standaardfout van het gemiddelde

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De blootstelling aan pitolisant bij gezonde vrijwilligers werd beoordeeld in studies met meer dan 200 proefpersonen die doses pitolisant kregen in enkelvoudige toediening tot 216 mg en gedurende een periode tot 28 dagen.

### Absorptie

Pitolisant wordt goed en snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentratie ongeveer drie uur na toediening wordt bereikt.

### Distributie

Pitolisant vertoont hoge serumproteïnebinding (> 90%) en vertoont bij benadering een gelijke distributie tussen rode bloedcellen en plasma.

### Biotransformatie

De metabolisatie van pitolisant bij de mens is volledig bekend. De belangrijkste niet-geconjugeerde metabolieten zijn gehydroxyleerde derivaten op verschillende posities en gesplitste vormen van pitolisant die leiden tot de inactieve belangrijke carboxylzuurmetaboliet gevonden in urine en in serum. Ze worden gevormd onder invloed van CYP3A4 en CYP2D6. Verschillende geconjugeerde metabolieten werden geïdentificeerd, waarbij de belangrijkste (inactieve) twee glycineconjugaten van de zuurmetaboliet van pitolisant en een glucuronide van een ketonmetaboliet van monohydroxy onverzadigd pitolisant zijn.

Op levermicrosomen remmen pitolisant en de belangrijkste metabolieten ervan de activiteiten van de cytochromen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 of CYP3A4 en van uridine

difosfaat glucuronosyl transferases isovormen UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7 niet significant tot de concentratie van 13,3  $\mu\text{m}$ , een niveau dat aanzienlijk hoger is dan de niveaus die worden bereikt met de therapeutische dosis. Pitolisant is een remmer van CYP2D6 met matige werkzaamheid ( $\text{IC}_{50} = 2,6 \mu\text{m}$ ).

Pitolisant induceert CYP3A4, CYP1A2 en CYP2B6 *in vitro*. Er worden klinisch relevante interacties verwacht met CYP3A4- en CYP2B6-substraten en door extrapolatie, UGT's, CYP2C- en P-gp-substraten (zie rubriek 4.5).

Onderzoeken *in-vitro* geven aan dat pitolisant noch een substraat noch een remmer van humaan P-glycoproteïne en borstkankerresistentie-eiwit BCRP is. Pitolisant is geen substraat van OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant is geen significante remmer van OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 of MATE2K in de geteste concentraties. Pitolisant vertoont meer dan 50% inhibitie tegenover OCT1 (organische kationtransporter 1) bij 1,33  $\mu\text{m}$ , de geëxtrapoleerde  $\text{IC}_{50}$  van pitolisant bedraagt 0,795  $\mu\text{m}$  (zie rubriek 4.5).

### Eliminatie

Pitolisant heeft een plasmahalfwaardetijd van 10-12 uur. Bij herhaalde toedieningen wordt de steady-state bereikt na 5-6 dagen toediening, hetgeen leidt tot een verhoogd serumniveau rond 100%. De variabiliteit tussen de individuen is eerder hoog, waarbij sommige vrijwilligers een afwijkend hoog profiel vertonen (zonder tolerantieproblemen).

De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via urine (bij benadering 63%) door een inactieve niet-geconjugeerde metaboliet (BP2.951) en een glycinegeconjugeerde metaboliet. 25% van de dosis wordt uitgescheiden door uitgedemde lucht en een kleine fractie (<3%) werd teruggevonden in de feces, waar de hoeveelheid pitolisant of BP2.951 verwaarloosbaar was.

### Lineariteit/non-lineariteit

Wanneer de dosis pitolisant werd verdubbeld van 27 tot 54 mg, steeg de  $\text{AUC}_{0-\infty}$  met ongeveer 2,3.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Bij 68- tot 80-jarige patiënten was de farmacokinetiek van pitolisant niet verschillend vergeleken met jongere patiënten (18 tot 45 jaar). Bij patiënten ouder dan 80 jaar vertoonde de kinetiek een lichte variatie zonder klinische relevantie. Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten beschikbaar. Daarom moet de dosering aangepast worden volgens de nier- en leverstatus (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (fases 2 tot 4 volgens de internationale classificatie van chronische nierziekte, d.w.z. creatinineklaring tussen 15 en 89 ml/min), hadden  $C_{\text{max}}$  en AUC de neiging te stijgen met een factor 2,5 zonder enige impact op de halfwaardetijd (zie rubriek 4.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) waren er geen significante veranderingen in farmacokinetiek vergeleken met normale gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) steeg AUC met een factor 2,4, terwijl de halfwaardetijd verdubbelde (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van pitolisant na herhaalde toediening bij patiënten met een leverfunctiestoornis is nog niet geëvalueerd.

#### *Patiënten met CYP2D6 vertraagde metabolisatie*

Blootstelling aan pitolisant was groter in personen met een vertraagde metabolisatie van CYP2D6 na een enkelvoudige dosis en in een steady state;  $C_{\text{max}}$  en  $\text{AUC}_{(0-\text{tau})}$  waren ongeveer 2,7 maal en 3,2 maal groter op Dag 1 en 2,1 maal en 2,4 maal op Dag 7. De serumhalfwaardetijd van pitolisant was langer



in personen met een CYP2D6 vertraagde metabolisatie in vergelijking met personen met een snelle metabolisatie.

#### *Ras*

Het effect van ras op de metabolisering van pitolisant is nog niet geëvalueerd.

#### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van pitolisant bij een dosis van 18 mg bij kinderen van 6 tot 18 jaar met narcolepsie is onderzocht in een multicenter onderzoek met een enkele dosis. In een farmacokinetische populatieanalyse met een model dat uitgaat van lichaamsgewicht is, vergeleken met volwassen patiënten, de systemische blootstelling aan pitolisant bij een dosis van 18 mg, geschat op basis van  $C_{max}$  en  $AUC_{0-10 \text{ uur}}$ , ongeveer drie keer hoger bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg en ongeveer twee keer hoger bij adolescenten met een lichaamsgewicht hoger dan 40 kg. Daarom moet de dosistitratie worden gestart met de laagste dosis van 4,5 mg, en beperkt worden tot 18 mg bij kinderen die minder dan 40 kg wegen (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Na 1 maand bij muizen, 6 maanden bij ratten en 9 maanden bij apen bedroeg de dosis waarbij geen bijwerkingen optraden (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) respectievelijk 75, 30 en 12 mg/kg/dag, p.o., met veiligheidsmarges van respectievelijk 9, 1 en 0,4 vergeleken met de geneesmiddelenblootstelling bij therapeutische dosis bij de mens. Bij ratten kwamen tijdelijke omkeerbare convulsieve episoden voor bij  $T_{max}$ , die grotendeels te wijten waren aan een metaboliet die overvloedig voorkwam bij deze species, maar niet bij de mens. Bij apen werden, bij de hoogste doses, tijdelijke czs-gerelateerde klinische tekenen waaronder emesis, tremoren en convulsies gemeld. Bij de hoogste doses werden er geen histopathologische veranderingen geregistreerd bij apen en ratten vertoonden beperkte histopathologische veranderingen in sommige organen (lever, twaalfvingerige darm, thymus, bijnier en long).

Pitolisant was niet genotoxisch of carcinogeen.

Er werd een teratogeen effect van pitolisant geobserveerd bij toxische doses voor het moederdier (veiligheidsmarge van teratogeniciteit < 1 bij ratten en konijnen). Bij hoge doses induceerde pitolisant afwijkingen in de morfologie van het sperma en verlaagde het de motiliteit zonder enig significant effect op de vruchtbaarheidsindices bij mannelijke ratten. Het verlaagde ook het percentage levende bevruchte eitjes en verhoogde het aantal verliezen na innesteling bij vrouwelijke ratten (veiligheidsmarge van 1). Het veroorzaakte een vertraging in de postnatale ontwikkeling (veiligheidsmarge van 1).

Er werd aangetoond dat pitolisant/metabolieten bij dieren de placenta passeren.

Juvenile toxiciteitsstudies bij ratten toonden aan dat de toediening van pitolisant in de hoge doses een dosisgerelateerde mortaliteit en convulsieve episode induceerde die te wijten kunnen zijn aan een metaboliet die overvloedig aanwezig is bij ratten, maar niet bij de mens.

Pitolisant blokkeerde het hERG-kanaal bij een  $IC_{50}$  hoger dan de therapeutische concentraties en induceerde een lichte QTc-verlenging bij honden.

In preklinische studies werden studies inzake de afhankelijkheid van het geneesmiddel en het misbruik van het geneesmiddel uitgevoerd bij muizen, apen en ratten. Er kon echter geen eindconclusie worden getrokken uit onderzoeken naar de verdraagbaarheid, afhankelijkheid en zelftoediening.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

### Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose  
Crospovidon type A  
Talk  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal watervrij silicium

### Coating

Poly(vinylalcohol)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talk

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

### Wakix 4,5 mg tablet

3 jaar

### Wakix 18 mg tablet

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Hoge-dichtheidpolyethyleen (HDPE) fles met een verzegelde, kindveilige, polypropyleen schroefdop voorzien van droogmiddel (silicagel).

Fles met 30 of 90 filmomhulde tabletten.

### Wakix 4,5 mg

Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 flacon met 30 tabletten.

### Wakix 18 mg

Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 flacon met 30 tabletten of in verpakkingen met 1 flacon met 90 tabletten of in multiverpakkingen met 90 (3 flacons met 30) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrijk  
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. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/03/2016  
Datum van laatste verlenging: 17/12/2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR PARTIJVRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR BATCHVRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor batchvrijgifte

#### Wakix 18 mg

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

#### Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSURs)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
<p>Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Een multicentrische, observationele studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning voor het documenteren van het gebruik van Wakix en het verzamelen van informatie over de veiligheid van Wakix wanneer het in de standaard medische praktijk wordt gebruikt.</p>	<p>Eindrapport: 1Q 2025</p>

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Wakix 4,5 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat pitolisanthydrochloride overeenkomend met 4,45 mg pitolisant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1068/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Wakix 4,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**LABEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Wakix 4,5 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 tabletten

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Wakix 18 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat pitolisanthydrochloride overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1068/002 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/15/1068/004 90 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**MULTIVERPAKKING MET 90 (3 x 30) TABLETTEN – ZONDER BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Wakix 18 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat pitolisanthydrochloride overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet apart worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1068/003      90 filmomhulde tabletten (3 flacons met 30)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENSTE WIKKELETIKET VAN DE MULTIVERPAKKING MET 90 (3 x 30)  
TABLETTEN OMWIKKELD MET TRANSPARANTE FOLIE – MET BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Wakix 18 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat pitolisanthydrochloride overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Multiverpakking: 90 (3 flacons met 30) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankrijk

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1068/003      90 filmomhulde tabletten (3 flacons met 30)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**LABEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Wakix 18 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 tabletten  
90 tabletten

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de patiënt**

### **Wakix 4,5 mg filmomhulde tabletten Wakix 18 mg filmomhulde tabletten pitolisant**

- ▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Wakix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Wakix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Wakix bevat de werkzame stof pitolisant. Het is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen, jongeren tot 18 jaar en kinderen ouder dan 6 jaar met narcolepsie, met of zonder kataplexie.

Narcolepsie is een aandoening die overmatige slaperigheid overdag en de neiging om plots in slaap te vallen in ongepaste situaties (slaapaanvallen) veroorzaakt. Kataplexie is het ontstaan van plotse spierzwakte of verlamming zonder het bewustzijn te verliezen, als antwoord op een plotse emotionele reactie zoals boosheid, angst, plezier, lachen of verbazing.

De werkzame stof, pitolisant, bindt zich aan receptoren op cellen in de hersenen die betrokken zijn bij het stimuleren van de alertheid. Dit helpt de slaperigheid overdag en kataplexie te bestrijden en bevordert het wakker zijn.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor pitolisant of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige leverproblemen. Pitolisant wordt normaal afgebroken in de lever maar er kunnen zich overmatige niveaus ophopen bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.
- U geeft borstvoeding.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact met uw arts voordat u dit middel inneemt indien een van de onderstaande situaties op u van toepassing is:

- U heeft ooit een angststoornis of een depressie gehad met zelfdodingsgedachten.
- U heeft lever- of nierproblemen. Uw dosis moet daardoor mogelijk worden aangepast.
- U heeft een maagzweer of u neemt geneesmiddelen in die uw maag kunnen irriteren, zoals ontstekingsremmende geneesmiddelen. Er zijn meldingen gedaan van maagklachten bij gebruik van dit middel.
- U bent zwaarlijvig of lijdt aan anorexia, want uw lichaamsgewicht kan veranderen (toenemen of afnemen) terwijl u Wakix inneemt.
- U heeft hartproblemen. Uw arts zal dit regelmatig moeten controleren terwijl u Wakix inneemt.
- U heeft ernstige epilepsie.

Als een van de bovenstaande op u van toepassing is, neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Wakix inneemt.

#### Andere dingen om met uw arts of apotheker over te praten:

Sommige mensen met een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen hebben gemeld zelfmoordgedachten te hebben tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u merkt dat u depressief wordt of zelfmoordgedachten heeft (zie rubriek 4). U kunt eventueel een familielid of goede vriend vragen om te helpen controleren of u tekenen van depressie of andere veranderingen in uw gedrag toont.

#### **Kinderen**

Wakix mag niet worden ingenomen door kinderen jonger dan 6 jaar.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Wakix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Wakix kan de manier beïnvloeden waarop sommige geneesmiddelen werken en sommige geneesmiddelen kunnen de manier beïnvloeden waarop Wakix werkt. Het kan nodig zijn dat uw arts de dosis aanpast.

U moet in het bijzonder voorzichtig zijn als u Wakix gebruikt samen met sommige antidepressiva (bijv. imipramine, clomipramine en mirtazapine) en sommige geneesmiddelen voor de behandeling van allergische aandoeningen (antihistamines, bijv. feniraminemaleaat, chloorfeniramine, difenydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine).

Vertel het aan uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt: rifampicine (een antibioticum), fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital (vooral gebruikt voor het behandelen van epileptische aanvallen), kinidine, digoxine (gebruikt voor het behandelen van een abnormaal hartritme), paroxetine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine (antidepressiva), sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) een kruidenmiddel tegen depressie, bupropion (antidepressivum of hulpmiddel om te stoppen met roken), cinacalcet (voor de behandeling van aandoeningen van de bijnierschilddklier), terbinafine (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties), metformine, repaglinide (gebruikt voor de behandeling van diabetes), docetaxel, irinotecan (gebruikt voor de behandeling van kanker), cisapride (gebruikt voor de behandeling van maagreflux), pimozone (gebruikt voor de behandeling van een aantal mentale aandoeningen), halofantrine (gebruikt voor de behandeling van malaria), efavirenz (antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie), morfine, paracetamol (gebruikt voor de behandeling van pijn), dabigatran (gebruikt voor de behandeling van problemen van de aderen), warfarine (gebruikt voor de behandeling van hartziekten), probenecide (gebruikt voor de behandeling van jicht en jichtartritis). Pitolisant kan worden gebruikt met modafinil of natriumoxybaat.

Wakix kan de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie verminderen, er moet een alternatieve methode voor doeltreffende anticonceptie worden gebruikt (zie rubriek “Zwangerschap”).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Wakix mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij uw arts dit noodzakelijk vindt. Er is niet voldoende informatie beschikbaar om te weten of er een bepaald risico is geassocieerd met het gebruik van Wakix tijdens de zwangerschap. Als u een vrouw bent, moet u anticonceptie gebruiken tijdens uw behandeling met Wakix en ten minste tot 21 dagen na stopzetting van de behandeling. Aangezien Wakix de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie kan verminderen, moet er een alternatieve methode voor doeltreffende anticonceptie gebruikt worden.

#### Borstvoeding

Wakix wordt uitgescheiden in de moedermelk bij dieren. Patiënten die Wakix innemen, moeten stoppen met de borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U moet voorzichtig zijn met activiteiten die aandacht vereisen, zoals het besturen van een voertuig en het gebruiken van machines. Als u niet zeker bent of uw aandoening een negatief effect heeft op uw vermogen om een voertuig te besturen, praat hierover dan met uw arts.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Volwassenen

De behandeling wordt normaal gestart met een dosis van 9 mg eenmaal per dag, en wordt geleidelijk verhoogd gedurende drie weken tot de meest geschikte dosis. Uw arts kan uw dosis op elk ogenblik verhogen of verlagen afhankelijk van hoe goed het geneesmiddel werkt voor u en hoe goed u het verdraagt.

Het kan enkele dagen duren voordat u voelt dat het geneesmiddel werkt en de maximale werking voelt u gewoonlijk na enkele weken.

Verander uw doses Wakix niet zelf. Elke verandering in de dosering moet worden voorgeschreven en gecontroleerd door uw arts.

Voor een dosis van 4,5 mg neemt u één tablet van 4,5 mg.

Voor een dosis van 9 mg neemt u twee tabletten van 4,5 mg.

Voor een dosis van 18 mg neemt u één tablet van 18 mg.

Voor een dosis van 36 mg neemt u twee tabletten van 18 mg.

#### Jongeren tot 18 jaar en kinderen ouder dan 6 jaar

De behandeling wordt normaal gestart met een dosis van 4,5 mg eenmaal per dag, en wordt geleidelijk verhoogd gedurende drie weken tot de meest geschikte dosis (zie hierboven).

Als u minder dan 40 kg weegt, mag u niet meer dan 18 mg per dag innemen.

Neem Wakix eenmaal per dag in, via de mond, 's morgens bij het ontbijt.

Neem de dosis Wakix niet in de namiddag aangezien u anders moeilijk zult kunnen slapen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Wakix heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar de spoedafdeling van uw dichtstbijzijnde ziekenhuis of neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt last hebben van hoofdpijn, maagpijn, u kunt zich misselijk voelen of geprikkeld zijn. U kunt problemen hebben om te slapen. Neem deze bijsluiter en eventuele resterende tabletten mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis heeft gemist, neem de volgende dosis dan volgens schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Blijf Wakix innemen zolang uw arts u dat heeft voorgeschreven. Stop niet plots zelf met het innemen van Wakix.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Informeer uw arts als u bijwerkingen ervaart.

### **Vaak voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 mensen):

- Moeilijk kunnen slapen, zich angstig voelen, zich prikkelbaar voelen, zich depressief voelen, slaapproblemen
- Hoofdpijn, zich “draaiërig” voelen (vertigo), evenwichtsverlies, trillingen
- Misselijkheid, braken, spijsverteringsklachten
- Vermoeidheid

### **Soms voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 mensen):

- Zweten
- Verminderde of verhoogde eetlust
- Oedeem
- Zich zenuwachtig voelen, nervositeit, dingen zien of horen die er niet echt zijn
- Veranderde emoties
- Abnormale dromen
- Gespannenheid
- Moeilijk in slaap vallen aan het begin van de nacht of in het midden van de nacht of aan het einde van de nacht, moeilijk kunnen doorslapen, overmatige vermoeidheid, slapeloosheid
- Onverschilligheid met een gebrek aan emotie
- Nachtmèrrie
- Zich rusteloos voelen en niet kunnen stilzitten
- Paniekreactie
- Zelfmoordgedachten
- Veranderde of verhoogde seksuele interesse
- Plotse en tijdelijke episode van spierzwakte, niet te beheersen spierkrampen of beweging van één been
- Aandachtsstoornis
- Migraine
- Epilepsie
- Zwakte
- Bewegingsstoornis, trage lichaamsbewegingen

- Gevoel van tintelen, kriebelen, prikken of branden van de huid
- Plotse en onvoorspelbare periodes van beweeglijkheid en onbeweeglijkheid
- Zich onstabiel voelen
- Verminderde gezichtsscherpte, abnormale samentrekking of zenuwtrek van het ooglid
- Geluiden horen wanneer er geen extern geluid aanwezig is
- Abnormale hartslag, trage of snelle hartslag, verhoogde of verlaagde bloeddruk, opvliegers
- Geeuwen
- Droge mond
- Diarree, buikpijn, ongemakken of pijn in de buik, verstopping, brandend maagzuur, maagpijn en ongemak, maagontsteking, zuurbranden in het maag-darmkanaal
- Jeuk, huidaandoening van het aangezicht waarbij de neus en wangen ongebruikelijk rood zijn, overmatig zweten
- Gewrichtspijn, rugpijn, stijve spieren, zwakke spieren, pijn in de spieren en botten, pijn in de tenen en vingers
- Abnormale urinelozing
- Onregelmatige bloeding van de baarmoeder
- Verlies van sterkte of extreme vermoeidheid, pijn op de borst, malaise, vochtophoping
- Gewichtstoename, gewichtsverlies, abnormale uitslag van het hartfilmpje (ecg), abnormale bloedwaarden gerelateerd aan de leverfunctie.

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (kunnen voorkomen bij 1 op de 1000 mensen):

- Verminderde eetlust, verhoogde eetlust
- Abnormaal gedrag, verwardheid, depressieve stemming, prikkelbaarheid, gevoelens van emotioneel en mentaal ongemak, gevoel van dingen te zien of te horen die er niet zijn wanneer u slaapt
- Bewustzijnsverlies, spanningshoofdpijn, geheugenproblemen, slechte slaapkwaliteit
- Buikklachten, problemen of pijn bij het slikken, winderigheid, ontsteking van het spijsverteringskanaal
- Infectie van de huid, abnormaal hoge gevoeligheid voor zonlicht
- Nekpijn, pijn in de borstkast
- Spontane miskraam
- Pijn, nachtelijk zweten, benauwend gevoel
- Hoge bloedwaarde van het enzym creatininesfosfokinase, abnormale algemene lichamelijke toestand, veranderingen in de elektrische registratie van het hart (ECG)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Appendix V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Dit vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.



## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is pitolisant.

#### Wakix 4,5 mg tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 4,45 mg pitolisant.

#### Wakix 18 mg tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon Type A, talk, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij silicium, poly(vinylalcohol), titaniumdioxide (E 171), macrogol 3350.

### Hoe ziet Wakix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Wakix 4.5 mg wordt geleverd als een witte, ronde biconvexe filmomhulde tablet van 3,7 mm, gemarkeerd met “5” aan één zijde.

Wakix 18 mg wordt geleverd als een witte, ronde biconvexe filmomhulde tablet van 7,5 mm, gemarkeerd met “20” aan één zijde.

Wakix is verkrijgbaar in een fles van 30 of 90 tabletten.

Wakix 4,5 mg: Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 flacon met 30 tabletten.

Wakix 18 mg: Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 flacon met 30 tabletten of in verpakkingen met 1 flacon met 90 tabletten of in multiverpakkingen met 90 (3 flacons met 30) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parijs  
Frankrijk

### Fabrikant

#### Wakix 18 mg

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

#### Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

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

**България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00359 88 6666096  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Česká republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00420 251 512 947  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH  
030/3465 5460-0  
[info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0036 1 319 2633  
[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

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

00421 902 566 333  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.