

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Wakix 4,5 mg comprimidos revestidos por película  
Wakix 18 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Wakix 4,5 mg comprimido revestido por película

Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

Wakix 18 mg comprimido revestido por película

Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (Comprimido)

Wakix 4,5 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 3,7 mm e com “5” gravado num dos lados.

Wakix 18 mg comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 7,5 mm e com “20” gravado num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Wakix é indicado em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 6 anos de idade para o tratamento da narcolepsia com ou sem cataplexia (ver também secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios do sono.

Posologia

Adultos

O Wakix deve ser utilizado na dose efetiva mais baixa, dependendo da resposta e da tolerância de cada doente, de acordo com um regime de aumento da dose, sem exceder a dose de 36 mg/dia:

- Semana 1: dose inicial de 9 mg (dois comprimidos de 4,5 mg) por dia.
- Semana 2: a dose pode ser aumentada para 18 mg (um comprimido de 18 mg) por dia ou diminuída para 4,5 mg (um comprimido de 4,5 mg) por dia.
- Semana 3: a dose pode ser aumentada para 36 mg (dois comprimidos de 18 mg) por dia.

A dose pode ser diminuída (até 4,5 mg por dia) ou aumentada (até 36 mg por dia) em qualquer momento, de acordo com a avaliação do médico e a resposta do doente.

A dose diária total deve ser administrada como uma dose única de manhã, ao pequeno-almoço.

#### *Manutenção da eficácia*

Uma vez que os dados sobre a eficácia a longo prazo são limitados (ver secção 5.1), o médico deve avaliar periodicamente a eficácia contínua do tratamento.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Os dados disponíveis nos idosos são limitados. Por conseguinte, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o seu estado renal e hepático.

##### *Compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal, a dose diária máxima deve ser de 18 mg.

##### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) duas semanas após o início do tratamento, a dose diária pode ser aumentada, sem exceder uma dose máxima de 18 mg (ver secção 5.2).

Pitolisant é contraindicado em doentes com compromisso hepática grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3).

Não é necessário qualquer ajuste da dosagem em doentes com compromisso hepático ligeiro.

##### *População pediátrica*

Wakix deve ser utilizado na dose ótima, dependendo da resposta e da tolerância de cada doente, de acordo com um regime de aumento da dose, sem exceder a dose de 36 mg/dia (18 mg/dia em crianças com peso inferior a 40 kg).

- Semana 1: dose inicial de 4,5 mg (um comprimido de 4,5 mg) por dia.
- Semana 2: a dose pode ser aumentada para 9 mg (dois comprimidos de 4,5 mg) por dia.
- Semana 3: a dose pode ser aumentada para 18 mg (um comprimido de 18 mg) por dia.
- Semana 4: em crianças com peso igual ou superior a 40 kg, a dose pode ser aumentada para 36 mg (dois comprimidos de 18 mg) por dia.

A dose pode ser diminuída (até 4,5 mg por dia) ou aumentada (até 36 mg por dia em crianças com peso igual ou superior a 40 kg ou 18 mg por dia em crianças com peso inferior a 40 kg) em qualquer momento, de acordo com a avaliação do médico e a resposta do doente.

A dose diária total deve ser administrada como uma dose única de manhã, ao pequeno-almoço.

##### *Metabolizadores fracos*

Em comparação com os metabolizadores extensivos da CYP2D6, observa-se uma maior exposição sistémica (até 3 vezes superior) nos metabolizadores fracos da CYP2D6. No regime de aumento de dose, esta maior exposição deve ser tida em conta.

#### Modo de administração

Para administração por via oral.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Amamentação (ver secção 4.6).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Perturbações do foro psiquiátrico

Pitolisant deve ser administrado com precaução nos doentes com antecedentes de perturbações do foro psiquiátrico como ansiedade grave ou depressão grave com risco de ideação suicida. Foi notificada ideação suicida em doentes com antecedentes do foro psiquiátrico medicados com pitolisant.

##### Compromisso hepático ou renal

Pitolisant deve ser administrado com precaução nos doentes com compromisso renal ou compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e o regime posológico deve ser adaptado de acordo com a secção 4.2.

##### Doenças gastrointestinais

Foi notificada a ocorrência de reações de distúrbios gástricos utilizando o pitolisant, pelo que o medicamento deve ser administrado com precaução nos doentes com distúrbios gástricos relacionados com a acidez (ver secção 4.8) ou quando administrado concomitantemente com irritantes gástricos como corticosteroides ou AINE.

##### Doenças da nutrição

Pitolisant deve ser administrado com precaução nos doentes com obesidade grave ou anorexia grave (ver secção 4.8). No caso de alteração significativa do peso, o tratamento deve ser reavaliado pelo médico.

##### Cardiopatias

Em dois estudos dedicados do intervalo QT, doses supraterapêuticas de pitolisant (3-6 vezes a dose terapêutica, que é de 108 mg a 216 mg) produziram um prolongamento ligeiro a moderado do intervalo QT (10-13 ms). Em ensaios clínicos, não foram identificados sinais de segurança cardíaca específicos com doses terapêuticas de pitolisant. Não obstante, os doentes com doença cardíaca, que tomam concomitantemente outros medicamentos que prolongam o intervalo QT ou que apresentem aumento do risco de distúrbios de repolarização, ou que tomam concomitantemente outros medicamentos que aumentam significativamente os rácios da  $C_{max}$  e da AUC do pitolisant (ver secção 4.5), ou doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado (ver secção 4.4) devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.5).

##### Epilepsia

Em modelos animais, foram notificadas convulsões com doses altas (ver secção 5.3). Em ensaios clínicos, foi notificado um agravamento da epilepsia em um doente epilético. Devem ser tomadas precauções em doentes com epilepsia grave.

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até pelo menos 21 dias após descontinuação do tratamento (com base na semivida do pitolisant/metabolitos). O Pitolisant pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Por

consequente, se a doente estiver a utilizar contraceptivos hormonais, deve ser utilizado um método contraceptivo alternativo eficaz (ver secções 4.5 e 4.6).

#### Interações medicamentosas

Deve ser evitada a associação de pitolisant com substratos da CYP3A4 e uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.5).

#### Efeito rebound

Não foi notificado nenhum efeito *rebound* (agravamento dos sintomas em comparação com a linha de base) durante os ensaios clínicos. No entanto, a descontinuação do tratamento deve ser monitorizada.

#### Abuso do fármaco

De acordo com os dados de estudos clínicos, o pitolisant mostrou ausência ou baixo potencial de abuso (estudo específico do potencial de abuso em seres humanos, com doses entre 36 e 216 mg em adultos, e efeitos adversos relacionados com o abuso observados em estudos de fase 3).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Antidepressivos

Os antidepressivos tri ou tetracíclicos (por exemplo, imipramina, clomipramina, mirtazapina) podem afetar a eficácia do pitolisant porque apresentam atividade antagonista para os recetores H1 da histamina e possivelmente cancelam o efeito da histamina endógena libertada no cérebro pelo tratamento.

#### Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos (antagonistas dos recetores H1) que atravessam a barreira hematoencefálica (por exemplo, maleato de feniramina, clorofeniramina, difenidramina, prometazina, mepiramina e doxilamina) podem afetar a eficácia do pitolisant.

#### Substâncias que prolongam o intervalo QT ou que apresentem aumento do risco de distúrbios de repolarização

A associação com pitolisant deve ser feita sob cuidadosa monitorização (ver secção 4.4).

#### Interações farmacocinéticas

##### *Medicamentos que afetam o metabolismo do pitolisant*

##### - Indutores enzimáticos

A administração concomitante de pitolisant com rifampicina em doses múltiplas diminui significativamente a  $C_{max}$  média e o rácio da AUC do pitolisant em cerca de 39% e 50%, respetivamente. Por conseguinte, a administração concomitante de pitolisant com indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) deve ser feita com precaução. Quando o hipericão (*Hypericum Perforatum*) é tomado concomitantemente com pitolisant, devem ser tomadas precauções, devido ao seu potente efeito de indução da CYP3A4. Quando ambas as substâncias ativas são associadas, deve ser feita uma monitorização clínica e, eventualmente, um ajuste da dosagem durante a associação e uma semana após o tratamento com o indutor. Num estudo clínico de dose múltipla, a associação de pitolisant com probenecida reduziu a AUC de pitolisant em cerca de 34%.

##### - Inibidores da CYP2D6

A administração concomitante de pitolisant com paroxetina aumenta significativamente a  $C_{max}$  média e o rácio da  $AUC_{0-72h}$  do pitolisant, em cerca de 47% e 105%, respetivamente. Considerando a exposição duas vezes superior ao pitolisant, a sua administração concomitante com inibidores da CYP2D6 (por exemplo, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropiona, quinidina, terbinafina, cinacalcet) deve ser feita com precaução. Pode eventualmente ser considerado um ajuste da dosagem durante a associação.

#### *Medicamentos cujo metabolismo pode ser afetado pelo pitolisant*

##### - Substratos da CYP3A4 e da CYP2B6

Com base nos dados *in vitro*, o pitolisant e os seus metabolitos principais podem induzir a CYP3A4 e a CYP2B6 em concentrações terapêuticas, e a CYP2C, UGT e glicoproteína-P por extrapolação. Não existem dados clínicos disponíveis sobre a magnitude desta interação. Por conseguinte, a associação de pitolisant com substratos da CYP3A4 com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, imunossuppressores, docetaxel, inibidores das quinases, cisaprida, pimozida, halofantrina), deve ser evitada (ver secção 4.4). Com outros substratos da CYP3A4, CYP2B6 (por exemplo, efavirenz, bupropiona), CYP2C (por exemplo, repaglinida, fenitoína, varfarina), glicoproteína-P (por exemplo, dabigatran, digoxina) e UGT (por exemplo, morfina, paracetamol, irinotecano), é necessária precaução quanto à monitorização clínica da sua eficácia.

Deve ser evitada a associação de contraceptivos orais com pitolisant e utilizado um método contraceptivo mais fiável.

##### - Substratos dos OCT1

O pitolisant apresenta uma inibição superior a 50% relativamente aos OCT1 (transportadores catiónicos orgânicos 1) a 1,33  $\mu M$ , a  $CI_{50}$  extrapolada do pitolisant é 0,795  $\mu M$ .

Ainda que a relevância clínica deste efeito não esteja estabelecida, aconselha-se precaução quando o pitolisant é administrado com um substrato dos OCT1 (por exemplo, metformina (biguanidas)) (ver secção 5.2).

Foi avaliada a associação de pitolisant com modafinil ou oxibato de sódio, tratamentos habituais da narcolepsia, em voluntários saudáveis, nas doses terapêuticas. Não foram evidenciadas interações medicamentosas clinicamente relevantes com modafinil ou com oxibato de sódio.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até pelo menos 21 dias após descontinuação do tratamento (com base na semivida do pitolisant/metabolitos). O pitolisant/metabolitos podem reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Por conseguinte, se a doente estiver a utilizar contraceptivos hormonais, deve ser utilizado um método contraceptivo alternativo eficaz (ver secção 4.5).

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pitolisant em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo teratogenicidade. O pitolisant/metabolitos demonstraram atravessar a barreira placentária em ratos (ver secção 5.3).

Pitolisant não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o possível benefício ultrapasse o potencial risco para o feto.

## Amamentação

Estudos em animais mostraram excreção de pitolisant/metabolitos no leite. Por conseguinte, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com pitolisant (ver secção 4.3).

## Fertilidade

Estudos realizados em animais evidenciaram efeitos nos parâmetros do sémen, sem um impacto significativo no desempenho reprodutor em machos e redução na percentagem de fetos vivos em fêmeas tratadas (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de pitolisant sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Os doentes com níveis anormais de sonolência que tomam pitolisant devem ser informados de que o seu nível de vigília pode não voltar ao normal. Os doentes com sonolência diurna excessiva, incluindo os doentes que tomam pitolisant, devem ser reavaliados frequentemente quanto ao grau de sonolência e, se aplicável, aconselhados a evitar conduzir ou efetuar qualquer outra atividade potencialmente perigosa.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes notificadas em doentes adultos com a utilização de pitolisant foram insónias (8,4%), dores de cabeça (7,7%), náuseas (4,8%), ansiedade (2,1%), irritabilidade (1,8%), tonturas (1,4%), depressão (1,3%), tremores (1,2%), perturbações do sono (1,1%), fadiga (1,1%), vômitos (1,0%), vertigens (1,0%), dispepsia (1,0%), aumento de peso (0,9%), dor abdominal superior (0,9%). As RAM mais graves são perda de peso anormal (0,09%) e aborto espontâneo (0,09%).

#### Lista tabelada de reações adversas

Foi notificada a ocorrência das seguintes reações adversas com pitolisant durante estudos clínicos com narcolepsia e outras indicações, as quais estão enumeradas abaixo de acordo com a terminologia preferencial da MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência:

<b>Classes de Sistemas e Órgãos MedDRA</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite diminuído Apetite aumentado Retenção de líquidos	Anorexia Hiperfagia Distúrbios do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónias Ansiedade Irritabilidade Depressão Perturbações do sono	Agitação Alucinações Alucinações visuais, auditivas Instabilidade emocional Sonhos anormais Dissonia Insónia intermédia	Comportamentos anormais Estado de confusão Estado depressivo Excitabilidade Pensamentos obsessivos Disforia

		<p>Insônia inicial  Insônia terminal  Nervosismo  Tensão  Apatia  Pesadelos  Inquietude  Ataques de pânico  Diminuição da libido  Aumento da libido  Ideação suicida</p>	<p>Alucinações hipnopômicas  Sintomas depressivos  Alucinações hipnagógicas  Incapacidade mental</p>
Doenças do sistema nervoso	<p>Dores de cabeça  Tonturas  Tremores</p>	<p>Discinesia  Distúrbios de equilíbrio  Cataplexia  Perturbação de déficit de atenção  Distonia  Flutuações motoras (fenômeno “on-off”)  Hipersônia  Enxaquecas  Hiperatividade psicomotora  Síndrome das pernas inquietas  Sonolência  Epilepsia  Bradicinesia  Parestesia</p>	<p>Perda de consciência  Dor de cabeça tensional  Distúrbios de memória  Má qualidade do sono</p>
Afeções oculares		<p>Acuidade visual reduzida  Blefarospasmo</p>	
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Zumbidos	
Cardiopatias		<p>Extrassístoles  Bradycardia</p>	
Vasculopatias		<p>Hipertensão  Hipotensão  Afrontamentos</p>	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Bocejo	
Doenças gastrointestinais	<p>Náuseas  Vômitos  Dispepsia</p>	<p>Boca seca  Dor abdominal  Diarreia  Desconforto abdominal  Dor abdominal superior  Obstipação  Doença de refluxo gastroesofágico  Gastrite  Dor gastrointestinal  Hiperacidez  Parestesia oral  Desconforto no estômago</p>	<p>Distensão abdominal  Disfagia  Flatulência  Odinofagia  Enterocolite</p>



Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema Prurido Erupção cutânea Hiperidrose Sudorese	Erupção cutânea tóxica Fotossensibilidade
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Dor nas costas Rigidez muscular Fraqueza muscular Dor musculoesquelética Mialgia Dor nas extremidades	Dor de pescoço Dor torácica musculoesquelética
Doenças renais e urinárias		Polaquiúria	
Patologias na gravidez, no puerpério e perinatais			Aborto espontâneo
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Metrorragia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Astenia Dor torácica Sensação de algo anormal Mal-estar geral Edema Edema periférico	Dor Suores noturnos Sensação de opressão
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso Perda de peso Enzimas hepáticas aumentadas	Creatina fosfoquinase diminuída
		Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma Frequência cardíaca aumentada Gama-glutamyltransferase aumentada	Estado físico geral anormal Repolarização anormal no eletrocardiograma Inversão da onda T no eletrocardiograma

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Dores de cabeça e insónias*

Foi notificada a ocorrência de episódios de dores de cabeça e insónias (7,7 % a 8,4%) durante os estudos clínicos. A maioria destas reações adversas foi ligeira a moderada. Em caso de persistência dos sintomas, deve ser considerada uma redução da dose diária ou a descontinuação.

##### *Distúrbios gástricos*

Foi notificada a ocorrência de distúrbios gástricos causados por hiperacidez em 3,5% dos doentes a receberem pitolisant durante estudos clínicos. Estes efeitos foram essencialmente ligeiros a moderados. No caso de persistência dos efeitos, poderá ser iniciado um tratamento corretivo com um inibidor da bomba de prótons.

##### *População pediátrica (6 a 17 anos)*

A população pediátrica foi estudada num ensaio clínico de dupla ocultação, multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo; um total de 73 crianças e adolescentes com narcolepsia com ou sem cataplexia foram tratados com pitolisant durante 8 semanas.

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes foram semelhantes às

dos adultos. As reações adversas medicamentosas (RAM) relacionadas notificadas com maior frequência nesta população foram dores de cabeça (11%), insónias (5,5%), hipertensão (2,7%).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

Os sintomas de sobredosagem com Wakix podem incluir dores de cabeça, insónias, irritabilidade, náuseas e dor abdominal.

#### Controlo

No caso de sobredosagem, recomenda-se internamento e monitorização das funções vitais. Não existe nenhum antídoto específico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso, código ATC: N07XX11.

#### Mecanismo de ação

Pitolisant é um antagonista/agonista inverso dos recetores H3 da histamina potente e ativo por via oral que, através do bloqueio que exerce nos auto-recetores da histamina aumenta a atividade dos neurónios histaminérgicos do cérebro, um sistema de excitação principal com projeções disseminadas para todo o cérebro. O pitolisant também modula vários sistemas neurotransmissores, aumentando a libertação de acetilcolina, noradrenalina e dopamina no cérebro. No entanto, não foi evidenciado com o pitolisant qualquer aumento na libertação de dopamina no complexo estriatal, incluindo no núcleo accumbens.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Em doentes com narcolepsia, com ou sem cataplexia, o pitolisant melhora o nível e a duração da vigília e da vigília diurna avaliada através de medições objetivas da capacidade de manter a vigília (por exemplo, Teste de Manutenção da Vigília (MWT)) e a atenção (por exemplo, Atenção Sustentada à Capacidade de Resposta (SART)).

#### Eficácia e segurança clínicas

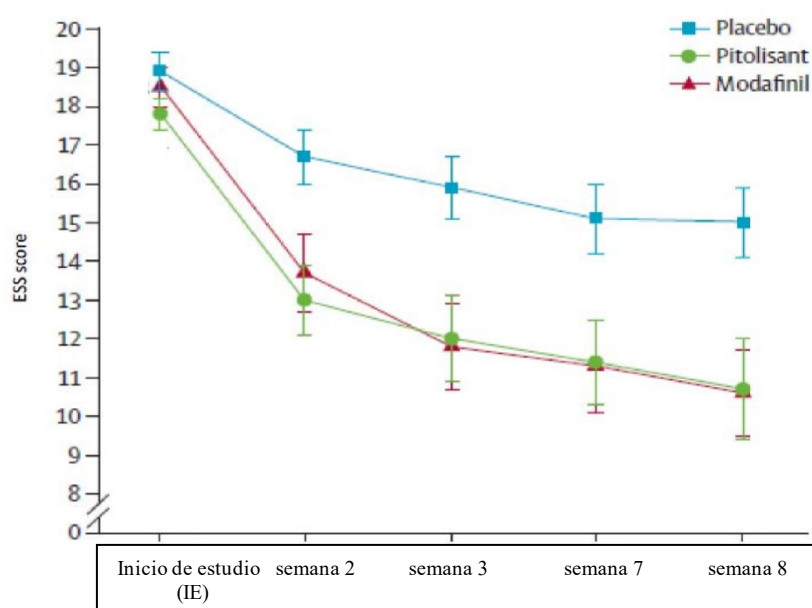
##### Adultos

A narcolepsia (com ou sem cataplexia) é uma doença crónica. A eficácia do pitolisant até 36 mg uma vez por dia para o tratamento da narcolepsia com ou sem cataplexia foi estabelecida em dois ensaios principais multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo e com grupos paralelos, com a duração de 8 semanas (Harmony I e Harmony CTP). O estudo Harmony Ibis, estudo com uma conceção semelhante, limitou-se a 18 mg uma vez por dia. Os dados de segurança a longo

prazo de pitolisant para esta indicação estão disponíveis no ensaio HARMONY III, um estudo aberto de longo prazo.

O estudo principal (Harmony 1), estudos em dupla ocultação, aleatorizados, *versus* placebo e modafinil (400 mg/dia), com grupos paralelos com adaptação flexível da dose, incluiu 94 doentes (31 doentes tratados com pitolisant, 30 com placebo e 33 com modafinil). A dosagem foi iniciada com 9 mg uma vez por dia, e foi aumentada, de acordo com a resposta da eficácia e a tolerância, para 18 mg ou 36 mg uma vez por dia, com intervalo de 1 semana. A maioria dos doentes (60%) atingiu a dosagem de 36 mg uma vez por dia. Para avaliar a eficácia do pitolisant na sonolência excessiva diurna (EDS), foi utilizada a pontuação da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) como critério primário de eficácia. Os resultados obtidos com o pitolisant foram significativamente superiores aos obtidos no grupo do placebo (diferença média: -3,33; IC 95% [-5,83 a -0,83];  $p < 0,05$ ), mas não diferiram significativamente em relação aos resultados obtidos no grupo do modafinil (diferença média: 0,12; IC 95% [-2,5 a 2,7]). O efeito de vigília das duas substâncias ativas foi estabelecido com taxas semelhantes (Figura 1).

**Figura 1. Alterações na Pontuação da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) (média  $\pm$  SEM) do início do estudo à semana 8 no estudo Harmony 1**



O efeito na escala de Epworth foi suportado em dois testes laboratoriais de vigília e atenção (Teste de Manutenção da Vigília (MWT) ( $p=0,044$ ) e Atenção Sustentada à Capacidade de Resposta (SART) ( $p=0,053$ ) quase, mas não significativo).

A frequência dos ataques de cataplexia em doentes que apresentavam este sintoma diminuiu significativamente ( $p=0,034$ ) com o pitolisant (-65%), em comparação com o placebo (-10%). A taxa de cataplexia diária (média geométrica) foi 0,52 no início do tratamento e 0,18 na visita final para o pitolisant, e 0,43 no início do tratamento e 0,39 na visita final para o placebo, com uma razão de risco  $rR=0,38$  [0,16 ; 0,93] ( $p=0,034$ ).

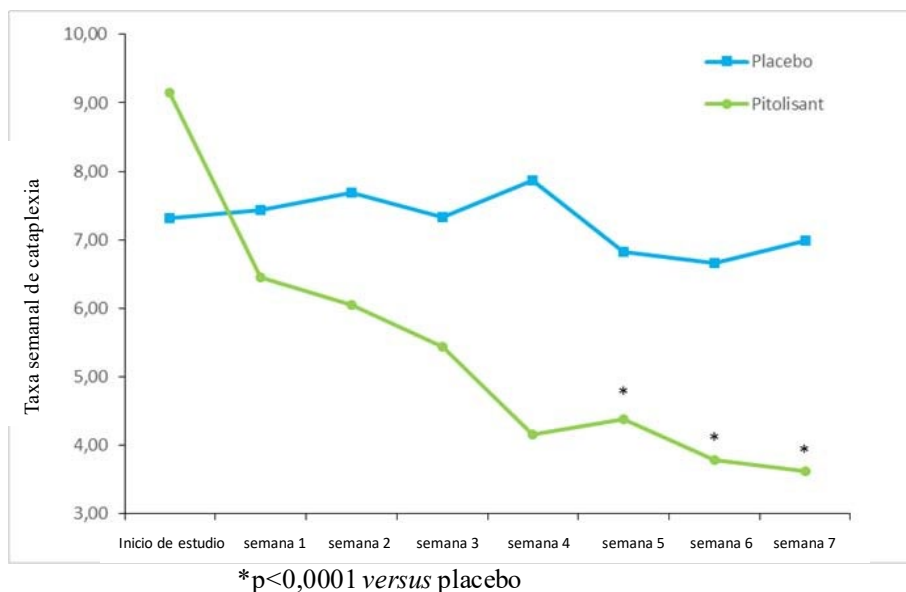
O segundo estudo principal (Harmony Ibis) incluiu 165 doentes (67 tratados com pitolisant, 33 com placebo e 65 com modafinil). A concepção do estudo foi semelhante à do estudo Harmony I, com exceção de que a dose máxima de pitolisant atingida por 75% dos doentes foi de 18 mg uma vez por dia, em vez dos 36 mg do Harmony I. Uma vez que um desequilíbrio importante levou à comparação dos resultados com ou sem agrupamento dos centros, a abordagem mais conservadora apresentou uma diminuição não significativa na pontuação da ESS com pitolisant em comparação com o placebo (pitolisant-placebo = -1,94 com  $p=0,065$ ). Os resultados da taxa de cataplexia com 18 mg uma vez por dia não foram consistentes com os do primeiro estudo principal (36 mg uma vez por dia).

A melhoria dos dois testes objetivos de vigília e atenção, MWT e SART, com pitolisant foi significativa *versus* placebo ( $p=0,009$  e  $p=0,002$ , respetivamente) e não foi significativa *versus* modafinil ( $p=0,713$  e  $p=0,294$ , respetivamente).

O Harmony CTP, um estudo de suporte em dupla ocultação, aleatorizado, com grupos paralelos do pitolisant *versus* placebo, foi concebido para estabelecer a eficácia do pitolisant em doentes com narcolepsia que apresentavam frequência elevada de cataplexia. O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a alteração no número médio de ataques de cataplexia por semana entre as 2 semanas após o início do tratamento e as 4 semanas do período de tratamento estável no final do estudo. Foram incluídos 105 doentes com narcolepsia que apresentavam taxas semanais de frequência elevada de cataplexia no início do tratamento (54 doentes tratados com pitolisant e 51 com placebo). A dosagem foi iniciada com 4,5 mg uma vez por dia, e foi aumentada, de acordo com a resposta da eficácia e tolerância, para 9 mg, 18 mg ou 36 mg uma vez por dia, com intervalo de 1 semana. A maioria dos doentes (65%) atingiu a dosagem de 36 mg uma vez por dia.

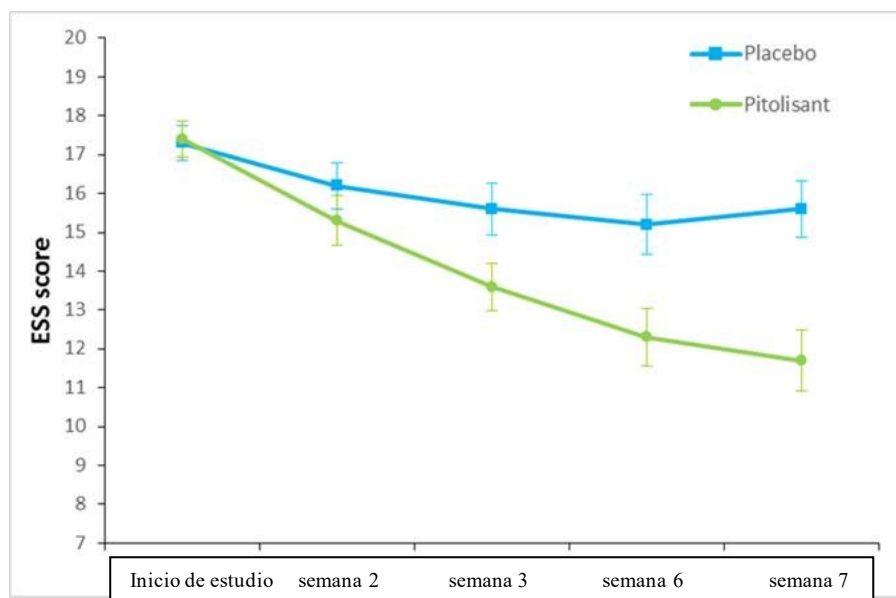
No parâmetro de avaliação primário da eficácia, a Taxa Semanal de Episódios de Cataplexia (WRC), os resultados obtidos com o pitolisant foram significativamente superiores aos obtidos no grupo do placebo ( $p<0,0001$ ), com uma diminuição progressiva de 64% desde o início até ao fim do tratamento (Figura 2). No início do tratamento, a média geométrica da WRC foi 7,31 (mediana=6,5 [4,5; 12]) e 9,15 (mediana=8,5 [5,5; 15,5]) nos grupos placebo e pitolisant, respetivamente. Durante o período de tratamento estável (até final do tratamento), a média geométrica da WRC diminuiu para 6,79 (mediana=6 [3; 15]) e 3,28 (mediana=3 [1,3; 6]) nos grupos placebo e pitolisant, respetivamente em doentes que apresentaram pelo menos um episódio de cataplexia. A WRC observada no grupo pitolisant foi aproximadamente metade da WRC observada no grupo placebo. A dimensão do efeito do pitolisant em comparação com o placebo foi resumida pela razão de risco  $rR(Pt/Pb)$ ,  $rR=0,512$ ; IC 95% [0,435 a 0,603];  $p<0,0001$ ). A dimensão do efeito do pitolisant em comparação com o placebo baseada num modelo para a WRC baseado no BOCF com o centro como um efeito fixo foi 0,581, IC 95% [0,493 a 0,686];  $p<0,0001$ .

**Figura 2. Alterações nos episódios semanais de cataplexia (média geométrica) do início do estudo à semana 7 no estudo Harmony CTP**



O efeito do pitolisant na EDS também foi avaliado nesta população utilizando a pontuação da ESS. No grupo a receber pitolisant, a ESS diminuiu significativamente entre o início e o fim do tratamento, em comparação com o placebo, tendo-se observado uma alteração média de  $-1,9 \pm 4,3$  e  $-5,4 \pm 4,3$  (média  $\pm$  dp) para o placebo e o pitolisant, respetivamente, ( $p<0,0001$ ) (Figura 3). Este efeito na EDS foi confirmado pelos resultados obtidos no Teste de Manutenção da Vigília (MWT). A média geométrica das relações ( $MWT_{Final}/MWT_{Inicial}$ ) foi de 1,8 (IC 95% 1,19; 2,71,  $p=0,005$ ). O valor do MWT no grupo a receber pitolisant foi 80% superior ao obtido no grupo a receber placebo.

**Figura 3. Alterações na Pontuação da Escala de Sonolência de Epworth (ESS) (média ± SEM) do início do estudo à semana 7 no estudo Harmony CTP**



O estudo de Fase III, aberto e de longo prazo (HARMONY III) avaliou a segurança a longo prazo de pitolisant em doentes com narcolepsia (com ou sem cataplexia) durante 12 meses e com uma extensão de até 5 anos. Foram incluídos 102 doentes com narcolepsia, com ou sem cataplexia, no período de seguimento de 12 meses do estudo. 68 doentes completaram o primeiro período de 12 meses. 45, 38, 34 e 14 doentes completaram os períodos de seguimento de 2, 3, 4 e 5 anos, respetivamente.

A dose máxima administrada durante o estudo foi de 36 mg/dia em 85% dos doentes. Após 12 meses de terapêutica, a magnitude da melhoria na EDS, avaliada pela pontuação da ESS nos restantes doentes, é semelhante à observada noutros ensaios realizados em doentes com narcolepsia. A redução na pontuação média da ESS (DP) foi de -3,62 (4,63) após 1 ano.

Após 12 meses de terapêutica com pitolisant, a frequência de sintomas como ataques de sono, paralisia do sono, cataplexia e alucinações registou uma melhoria.

Não foi identificada qualquer preocupação de segurança de relevo. Os resultados de segurança observados foram semelhantes aos notificados em ensaios anteriores, nos quais foi administrado pitolisant de 36 mg, toma diária única, apenas por um período de até 3 meses.

### População pediátrica

A eficácia do pitolisant até 36 mg uma vez por dia foi estudada para o tratamento da narcolepsia com ou sem cataplexia em crianças de 6 a menos de 18 anos de idade num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e com grupos paralelos, com a duração de 8 semanas. Incluiu 110 doentes (72 doentes no grupo pitolisant, 38 no grupo placebo). A dosagem foi iniciada com 4,5 mg uma vez por dia, e foi aumentada, de acordo com a resposta da eficácia e a tolerância, para 18 mg ou 36 mg uma vez por dia, com intervalo de 1 semana. Os doentes com peso inferior a 40 kg permaneceram com uma dose máxima de 18 mg. A maioria dos doentes (60%) atingiu a dosagem de 36 mg uma vez por dia. 35 doentes (31,8%) tinham entre 6 e 11 anos de idade e 75 doentes (68,2%) tinham entre 12 e menos de 18 anos de idade. Para avaliar a eficácia do pitolisant na sonolência excessiva diurna (SED) e cataplexia (CTP), foi utilizada a pontuação total da Escala de Narcolepsia Ullanlinna (UNS) como critério primário de eficácia, avaliado como a mudança da linha de base até ao final do período de dupla ocultação. A estimativa da diferença da média MQ (Erro Padrão) [IC 95%] da UNS entre os grupos de tratamento (pitolisant sem placebo) foi de -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99],  $p=0,0073$ . Os parâmetros de avaliação secundários incluíram a escala de sonolência «paediatric daytime sleepiness scale» (PDSS), a subpontuação da UNS-cataplexia e a taxa semanal de episódios de cataplexia (WRC). A estimativa da diferença da média MQ (Erro Padrão) [IC 95%] da pontuação total da PDSS entre os grupos de tratamento (pitolisant sem placebo) foi de -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31],  $p=0,0015$ . No subgrupo de doentes com narcolepsia tipo 1, que não tinham um nível mínimo de cataplexia necessário na inclusão (N=61 no grupo pitolisant; N=29 no grupo placebo) a estimativa da diferença da média MQ (Erro Padrão) [IC 95%] da subpontuação da UNS-CTP entre os grupos de tratamento (pitolisant sem placebo) foi de -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24],  $p=0,0229$ , e a razão

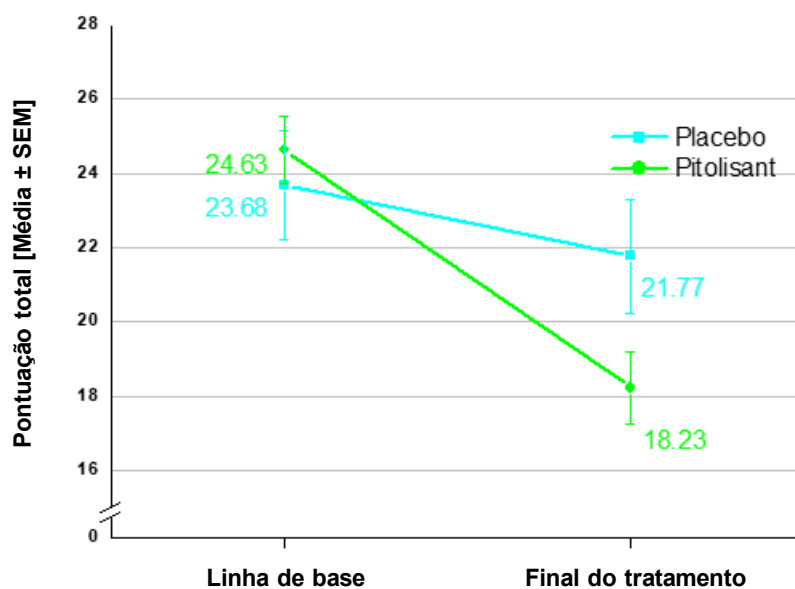
de taxa entre a WRC no grupo pitolisant e a WRC no grupo placebo, ajustada para a linha de base, foi a favor do pitolisant (0,42 [IC 95%: 0,18; 1,01], p=0,0540).

**Tabela 1: resumo dos resultados de eficácia após 8 semanas no estudo pediátrico de fase 3**

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
<b>Escala de Narcolepsia Ullanlinna (UNS)</b>		
<i>Pontuação total</i>		
Média da linha de base (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Média do final do tratamento (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Média MQ (Erro Padrão) – mudanças da linha de base	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Estimativa, IC 95%		-3,69 (-6,38; -0,99)
Valor-p		0,0073
<b>Escala de sonolência «paediatric daytime sleepiness scale» (PDSS)</b>		
Média da linha de base (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Média do final do tratamento (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Média MQ (Erro Padrão) – mudanças da linha de base	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Estimativa, IC 95%		-3,41 (-5,52; -1,31)
Valor-p		0,0015
	Placebo (n= 29)	Pitolisant (n= 61)
<b>Subpontuação UNS-Cataplexia*</b>		
Média da linha de base (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Média do final do tratamento (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Média MQ (Erro Padrão) – mudanças da linha de base	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Estimativa, IC 95%		-1,77 (-3,29; -0,24)
Valor-p		0,0229
<b>Taxa semanal de episódios de cataplexia (WRC)*</b>		
Média da linha de base (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Média MQ (Erro Padrão)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Estimativa, IC 95%		0,42 (0,18; 1,01)
Valor-p		0,0540

\*medido apenas em doentes com narcolepsia tipo 1

Figura 4 Alteração na média da pontuação total da Escala de Narcolepsia Ullanlinna (média ± SEM) desde a linha de base até ao final do tratamento (conjunto de análise completo)



Linha de base=[pontuação V1 (D-1) + pontuação V2 (D0)]/2  
 Final do tratamento=[pontuação V6 (D49) + pontuação V7 (D56)]/2  
 SEM=erro padrão da média

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição ao pitolisant em voluntários saudáveis foi avaliada em estudos que incluíram mais de 200 sujeitos que receberam doses de pitolisant em administração única até 216 mg e durante um período até 28 dias.

### Absorção

O pitolisant é bem e rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima é alcançada aproximadamente três horas após a administração.

### Distribuição

O pitolisant apresenta uma elevada ligação às proteínas séricas (> 90%) e demonstra uma distribuição aproximadamente igual entre os glóbulos vermelhos e o plasma.

### Biotransformação

A metabolização do pitolisant nos humanos está totalmente caracterizada. Os principais metabolitos não conjugados são derivados hidroxilados em várias posições e formas clivadas de pitolisant que conduzem ao principal metabolito inativo de ácido carboxílico encontrado na urina e no soro. Formam-se por ação da CYP3A4 e da CYP2D6. Foram identificados vários metabolitos conjugados, sendo os principais (inativos) dois conjugados glicínicos do metabolito ácido do pitolisant e um glicuronido de um metabolito cetónico do pitolisant monohidroxi insaturado.

Nos microsomas hepáticos, o pitolisant e os seus principais metabolitos não inibem significativamente a atividade dos citocromos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ou CYP3A4 e das isoformas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 da uridina difosfato glicuronil transferase até à concentração de 13,3 µM, um nível consideravelmente superior aos níveis alcançados com a dose terapêutica. O pitolisant é um inibidor da CYP2D6 com potência moderada (CI<sub>50</sub> = 2,6 µM).

O pitolisant induz a CYP3A4, CYP1A2 e CYP2B6 *in vitro*. São esperadas interações clinicamente relevantes com os substratos da CYP3A4 e CYP2B6 e com os substratos das UGT, CYP2C e glicoproteína-P por extrapolação (ver secção 4.5).

Estudos *in vitro* indicam que o pitolisant não é um substrato nem um inibidor da glicoproteína-P humana e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). O pitolisant não é um substrato da OATP1B1 e OATP1B3. O pitolisant não é um inibidor significativo da OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ou MATE2K na concentração testada. O pitolisant apresenta uma inibição superior a 50% relativamente aos OCT1 (transportadores catiónicos orgânicos 1) a 1,33 µM, a CI<sub>50</sub> extrapolada do pitolisant é 0,795 µM (ver secção 4.5).

### Eliminação

O pitolisant tem uma semivida plasmática de 10-12 horas. Após administrações repetidas, o estado estacionário é alcançado 5-6 dias após a administração, conduzindo a um aumento no nível sérico de cerca de 100%. A variabilidade entre indivíduos é bastante elevada, com alguns voluntários a apresentarem um perfil elevado atípico (sem problemas de tolerância).

A eliminação é efetuada principalmente através da urina (aproximadamente 63%), através de um metabolito não conjugado inativo (BP2.951) e de um metabolito glicínico conjugado. 25% da dose é excretada através do ar expirado e uma pequena fração (< 3%) é recuperada nas fezes, onde a quantidade de pitolisant ou BP2.951 era negligenciável.

### Linearidade/não linearidade

Quando a dose de pitolisant é duplicada de 27 para 54 mg, a  $AUC_{0-\infty}$  aumenta cerca de 2,3 vezes.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não há diferença na farmacocinética do pitolisant em doentes com idades compreendidas entre os 68 e 80, comparativamente com doentes mais jovens (idades compreendidas entre os 18 e 45 anos). Acima dos 80 anos, a farmacocinética apresenta uma ligeira variação, sem relevância clínica. Os dados disponíveis nos idosos são limitados. Por conseguinte, a dosagem deve ser ajustada de acordo com o seu estado renal e hepático (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal (estádio 2 a 4 de acordo com a classificação internacional de doença renal crónica, ou seja, depuração da creatinina entre 15 e 89 ml/min), a  $C_{max}$  e a AUC tenderam a aumentar 2,5 vezes, sem qualquer impacto na semivida (ver secção 4.2).

#### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh), não foram observadas alterações significativas na farmacocinética, em comparação com voluntários saudáveis normais. Em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh), a AUC aumentou 2,4 vezes, enquanto que a semivida duplicou (ver secção 4.2). A farmacocinética do pitolisant após administração repetida em doentes com compromisso hepático ainda não foi avaliada.

#### *Metabolizadores fracos da CYP2D6*

A exposição a Pitolisant foi superior nos metabolizadores fracos da CYP2D6 após uma dose única e no estado estacionário; a  $C_{max}$  e a  $AUC_{(0-\tau)}$  foram aproximadamente 2,7 e 3,2 vezes superiores no Dia 1 e 2,1 e 2,4 vezes superiores no Dia 7. A semivida sérica de Pitolisant foi superior nos metabolizadores fracos da CYP2D6, em comparação com os metabolizadores extensivos.

#### *Raça*

O efeito da raça no metabolismo do pitolisant não foi avaliado.

#### *População pediátrica*

A farmacocinética do pitolisant na dose de 18 mg em crianças de 6 a menos de 18 anos de idade com narcolepsia foi estudada num ensaio multicêntrico de dose única. Em comparação à exposição de pacientes adultos, numa análise farmacocinética da população com um modelo dependente do peso corporal, a exposição sistemática ao pitolisant na dose de 18 mg, tal como estimado pela  $C_{max}$  e  $AUC_{0-10h}$ , é aproximadamente 3 vezes mais elevada em crianças com um peso corporal inferior a 40 kg e 2 vezes mais elevada em adolescentes com um peso corporal superior a 40 kg em comparação com adultos. Assim, a titulação da dose deve ser iniciada na dose mais baixa de 4,5 mg e limitada a 18 mg para crianças com um peso inferior a 40 kg (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Após 1 mês em ratinhos, 6 meses em ratos e 9 meses em macacos, o nível sem efeito adverso observável (NOAEL) foi 75, 30 e 12 mg/kg/dia, p.o., respetivamente, fornecendo margens de segurança de 9, 1 e 0,4, respetivamente, em comparação com a exposição ao medicamento na dose terapêutica em humanos. Em ratos, ocorreram episódios convulsivos reversíveis transitórios na  $T_{max}$  que podem ser atribuíveis a um metabolito abundante nesta espécie, mas não nos seres humanos. Em macacos, com as doses mais elevadas, foram notificados sinais clínicos transitórios relacionados com o SNC, incluindo emese, tremores e convulsões. Com as doses mais elevadas, não foram observadas alterações histopatológicas nos macacos, e os ratos apresentaram algumas alterações histopatológicas limitadas em alguns órgãos (fígado, duodeno, timo, glândula suprarrenal e pulmão).

O pitolisant não foi genotóxico nem carcinogénico.



Foi observado um efeito teratogénico do pitolisant em doses maternas tóxicas (margens de segurança de teratogenicidade < 1 em ratos e em coelhos). Em doses elevadas, o pitolisant induziu anomalias morfológicas no esperma e diminuiu a motilidade, sem qualquer efeito significativo nos índices de fertilidade em ratos macho, tendo diminuído a percentagem de embriões vivos e aumentado a perda pós-implantação em ratos fêmea (margem de segurança de 1). Provocou um atraso no desenvolvimento pós-natal (margem de segurança de 1).

O pitolisant/metabolitos demonstraram atravessar a barreira placentária em animais.

Estudos de toxicidade juvenil realizados em ratos revelaram que a administração de pitolisant em doses elevadas induziu mortalidade relacionada com a dose e episódios convulsivos que podem ser atribuíveis a um metabolito abundante no rato, mas não nos seres humanos.

O pitolisant bloqueou o canal hERG com IC<sub>50</sub> a exceder as concentrações terapêuticas, e induziu um prolongamento ligeiro do intervalo QT em cães.

Em estudos pré-clínicos, foram realizados estudos de dependência de fármacos e estudos sobre o risco de abuso de fármacos em ratinhos, macacos e ratos. No entanto, não foi possível obter qualquer conclusão definitiva nos estudos de tolerância, dependência e autoadministração.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina  
Crospovidona tipo A  
Talco  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Wakix 4,5 mg comprimido

3 anos

#### Wakix 18 mg comprimido

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de rosca inviolável, com fecho de segurança para crianças, em polipropileno com dessecante (sílica gel).

Frasco com 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

### Wakix 4,5 mg

Disponível em embalagens com 1 frasco de 30 comprimidos.

### Wakix 18 mg

Disponível em embalagens com 1 frasco de 30 comprimidos ou embalagens com 1 frasco de 90 comprimidos ou embalagens múltiplas de 90 (3 frascos de 30) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
França  
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. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 31/03/2016

Data da última renovação: 17/12/2020

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

#### Wakix 18 mg

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

#### Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Um estudo de segurança multicêntrico, observacional, pós-autorização, para documentar a utilização do medicamento Wakix e para obter informações sobre a segurança do Wakix quando utilizado na prática clínica de rotina.	Relatório final: 1Q 2025

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Wakix 4,5 mg comprimidos revestidos por película  
pitolisant

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
França

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1068/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Wakix 4,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Wakix 4,5 mg comprimidos revestidos por película  
pitolisant  
via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

30 comprimidos

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Wakix 18 mg comprimidos revestidos por película  
pitolisant

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película  
90 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
França

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1068/002 30 comprimidos revestidos por película  
EU/1/15/1068/004 90 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**ETIQUETA INTERNA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 90 (3 x 30) COMPRIMIDOS – SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Wakix 18 mg comprimidos revestidos por película  
pitolisant

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
França

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1068/003 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 90 (3 x 30)  
COMPRIMIDOS ENVOLVIDA EM PELÍCULA TRANSPARENTE – INCLUINDO BLUE  
BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Wakix 18 mg comprimidos revestidos por película  
pitolisant

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO  
UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE  
APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
França

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1068/003 90 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 30)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Wakix 18 mg comprimidos revestidos por película  
pitolisant  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

NL

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

30 comprimidos  
90 comprimidos

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Wakix 4,5 mg comprimidos revestidos por película Wakix 18 mg comprimidos revestidos por película pitolisant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Wakix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Wakix
3. Como tomar Wakix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Wakix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Wakix e para que é utilizado**

Wakix contém a substância ativa pitolisant. É um medicamento utilizado para tratar adultos, adolescentes e crianças com idade superior aos 6 anos com narcolepsia, com ou sem cataplexia.

A narcolepsia é uma doença que provoca sonolência excessiva diurna e uma tendência para adormecer subitamente em situações inapropriadas (ataques de sono). A cataplexia é o aparecimento de fraqueza muscular ou paralisia repentinas, sem perda de consciência, em resposta a uma reação emocional súbita como raiva, medo, alegria, riso ou surpresa.

A substância ativa, o pitolisant, liga-se aos recetores das células do cérebro que estão envolvidas na estimulação da vigília. Isto ajuda a combater a sonolência diurna e a cataplexia, e promove a vigília.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Wakix**

##### **Não tome Wakix:**

- se tem alergia ao pitolisant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem problemas de fígado graves, uma vez que o pitolisant é normalmente decomposto no fígado, podendo acumular-se níveis excessivos em doentes com uma função hepática (do fígado) gravemente comprometida.
- se estiver a amamentar.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de tomar Wakix se alguma das situações mencionadas abaixo se aplicar a si:

- Já teve ansiedade ou depressão com pensamentos suicidas.
- Tem problemas de fígado ou de rins, pelo que é possível que a sua dose tenha de ser ajustada.
- Tem uma úlcera gástrica ou toma medicamentos que podem irritar o estômago, como medicamentos contra inflamações, uma vez que foram notificadas reações gástricas com Wakix.
- Sofre de obesidade ou anorexia, uma vez que o seu peso corporal pode sofrer alterações (aumento ou diminuição) enquanto estiver a tomar Wakix.
- Tem problemas cardíacos. O seu médico terá que observar estes aspetos periodicamente enquanto estiver a tomar Wakix.
- Tem epilepsia grave.

Se alguma das situações referidas se aplicar a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Wakix.

#### Outras situações de que deve falar com o seu médico ou farmacêutico:

Algumas pessoas com antecedentes de perturbações do foro psiquiátrico comunicaram ter ideias suicidas durante o tratamento com este medicamento. Informe imediatamente o seu médico se notar que se sente mais deprimido ou se tiver ideias suicidas (ver secção 4). Poderá pedir a um familiar ou a um amigo próximo que o ajude a detetar sinais de depressão ou outras alterações no seu comportamento.

#### **Crianças**

Wakix não deve ser tomado por crianças com menos de 6 anos de idade.

#### **Outros medicamentos e Wakix**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Wakix pode afetar o modo de ação de outros medicamentos, e outros medicamentos podem afetar o modo de ação do Wakix. O seu médico poderá necessitar de ajustar as doses.

Em particular, deverá ter cuidado se estiver a tomar o Wakix juntamente com algum antidepressivo (por exemplo, imipramina, clomipramina e mirtazapina) e com alguns medicamentos para o tratamento de doenças alérgicas (anti-histamínicos, por exemplo, maleato de feniramina, clorofeniramina, difenidramina, prometazina, mepiramina, doxilamina).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar alguns dos medicamentos seguintes: rifampicina (um antibiótico), fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (utilizados principalmente para controlar convulsões), quinidina, digoxina (utilizados para tratar frequências cardíacas anormais), paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina (antidepressivos), hipericão (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para a depressão, bupropiona (antidepressivo ou auxiliar para parar de fumar), cinacalcet (para tratamento de transtornos da glândula paratiroide), terbinafina (utilizada para tratar infeções fúngicas), metformina, repaglinida (para tratar a diabetes), docetaxel, irinotecano (para tratar o cancro), cisaprida (utilizada para tratar o refluxo gástrico), pimozida (utilizada para tratar algumas doenças mentais), halofantrina (para tratar a malária), efavirenz (medicamento antiviral para tratar o VIH), morfina, paracetamol (utilizados para tratar a dor), dabigatran (utilizado para tratar problemas das veias), varfarina (utilizada para tratar doenças cardíacas), probenecida (utilizada para tratar gota e artrite gútosa). Pitolisant pode ser utilizado com modafinil ou oxibato de sódio.

O Wakix pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, e tem de ser utilizado um método contraceptivo alternativo eficaz (ver secção «Gravidez»).

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### Gravidez

Wakix não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o seu médico o indique. Não existe informação suficiente disponível para saber se existe algum risco particular associado à utilização de Wakix durante a gravidez. Se for mulher, deve adotar medidas contraceptivas durante o tratamento com Wakix e durante pelo menos 21 dias após a descontinuação do tratamento. Uma vez que o Wakix pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, tem de ser utilizado um método contraceptivo alternativo eficaz.

### Amamentação

O Wakix é excretado no leite materno, em animais. Os doentes que tomam Wakix devem parar de amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Deverá ter cuidado com atividades que requerem atenção, como conduzir um carro e manusear máquinas. Se não tiver a certeza se a sua doença tem um impacto negativo na sua capacidade para conduzir, fale com o seu médico.

## **3. Como tomar Wakix**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Adultos

O tratamento é normalmente iniciado com uma dose de 9 mg uma vez por dia e aumentado gradualmente ao longo de três semanas para a dose mais adequada. Em qualquer momento, o seu médico pode aumentar ou diminuir a dose, dependendo de como o medicamento atua e se tolera bem o medicamento.

Pode demorar alguns dias até sentir os benefícios do medicamento, e o benefício máximo é sentido geralmente após algumas semanas.

Não altere as doses de Wakix sem indicação do médico. Qualquer alteração na dosagem deve ser prescrita e monitorizada pelo seu médico.

Para uma dose de 4,5 mg, tome um comprimido de 4,5 mg.  
Para uma dose de 9 mg, tome dois comprimidos de 4,5 mg.  
Para uma dose de 18 mg, tome um comprimido de 18 mg.  
Para uma dose de 36 mg, tome dois comprimidos de 18 mg.

### Adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade

O tratamento é normalmente iniciado com uma dose de 4,5 mg uma vez por dia e aumentado gradualmente ao longo de três a quatro semanas para a dose mais adequada (ver acima).  
Se o seu peso for inferior a 40 kg, não deve tomar mais de 18 mg por dia.

Tome Wakix uma vez por dia, por via oral, de manhã, com o pequeno-almoço.  
Não tome uma dose de Wakix durante a tarde, uma vez que pode ter dificuldades em dormir.

### **Se tomar mais Wakix do que deveria**

Se tomar demasiados comprimidos de Wakix, contacte o departamento de urgências do hospital mais próximo ou informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Poderá sentir dores de cabeça, dor

de estômago, sensação de enjoo ou irritação. Também poderá ter dificuldade em dormir. Leve este folheto e quaisquer comprimidos restantes consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Wakix**

Caso se tenha esquecido de tomar o seu medicamento, tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Wakix**

Deve continuar a tomar Wakix durante o período de tempo indicado pelo seu médico. Não pare de tomar Wakix de repente, sem indicação do médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Dificuldade em adormecer, sensação de ansiedade, sensação de irritabilidade, sensação de depressão, dificuldade em dormir
- Dores de cabeça, sensação de “tonturas” (vertigens), perda de equilíbrio, tremores
- Náuseas (sensação de enjoo), vômitos, indigestão
- Cansaço (fadiga)

**Efeitos secundários pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Sudorese (excesso de suor)
- Falta ou excesso de apetite
- Edema (inchaço)
- Sensação de agitação, nervosismo, ver ou ouvir coisas que não existem
- Instabilidade emocional
- Sonhos anormais
- Tensão
- Dificuldade em adormecer no início da noite, a meio da noite ou no fim da noite, dificuldade em permanecer a dormir, sonolência excessiva, sonolência
- Estado de indiferença, com falta de emoções
- Pesadelos
- Sensação de inquietude e incapaz de se manter parado
- Reações de pânico
- Ideias suicidas
- Interesse sexual alterado ou aumentado
- Episódios súbitos e transitórios de fraqueza muscular, espasmos musculares incontroláveis ou movimentos de uma perna
- Perturbação de défice de atenção
- Enxaquecas
- Epilepsia
- Fraqueza
- Distúrbios do movimento, movimento lento do corpo
- Sensação de formigueiro, cócegas, picadas ou ardor da pele
- Fases de mobilidade e imobilidade súbitas e imprevisíveis
- Sensação de instabilidade
- Diminuição da capacidade visual, contração anormal ou torção da pálpebra
- Ouvir sons quando não há qualquer som exterior

- Ritmo cardíaco anormal, frequência cardíaca lenta ou acelerada, tensão arterial alta ou baixa, afrontamentos
- Bocejo
- Boca seca
- Diarreia, dor abdominal, desconforto ou dor na barriga (abdómen), obstipação (prisão de ventre), azia, dor e desconforto abdominal, gastrite, acidez excessiva do trato gastrointestinal
- Comichão, estado da pele da face em que o nariz e as bochechas estão involuntariamente vermelhas, transpiração excessiva
- Dor nas articulações, dor nas costas, rigidez muscular, fraqueza muscular, dor nos músculos e nos ossos, dor nos dedos dos pés e nos dedos das mãos
- Micção anormal
- Hemorragia uterina irregular
- Perda de força ou cansaço extremo, dores no peito, mal-estar geral, edema (inchaço)
- Aumento de peso, perda de peso, leitura anormal (ECG) do coração, valores sanguíneos anormais relacionados com a função do fígado.

**Efeitos secundários raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Perda de apetite, aumento de apetite
- Comportamento anormal, estado de confusão, estado depressivo, excitabilidade, sensação de desconforto emocional e mental, sensação de ver ou ouvir coisas que não existem quando está a dormir
- Perda de consciência, dor de cabeça tensional, problemas de memória, má qualidade do sono
- Desconforto abdominal, dificuldade ou dor ao engolir, flatulência, inflamação do trato digestivo
- Infecção da pele, sensibilidade anormalmente elevada à luz solar
- Dor no pescoço, dor no peito
- Aborto espontâneo
- Dor, suores noturnos, sensação de opressão
- Nível elevado da enzima creatinina fosfoquinase no sangue, condição física geral anormal, alteração do registo elétrico do coração (ECG)

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Wakix**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Wakix**

A substância ativa é o pitolisant.

#### Wakix 4,5 mg comprimido

Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 4,45 mg de pitolisant.

#### Wakix 18 mg comprimido

Cada comprimido contém cloridrato de pitolisant, equivalente a 17,8 mg de pitolisant.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona (tipo A), talco, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, álcool polivinílico, dióxido de titânio (E 171), macrogol 3350.

#### **Qual o aspeto de Wakix e conteúdo da embalagem**

Wakix 4,5 mg está disponível como comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 3,7 mm e com «5» gravado num dos lados.

Wakix 18 mg está disponível como comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com um diâmetro de 7,5 mm e com «20» gravado num dos lados.

Wakix está disponível em frasco de 30 ou 90 comprimidos.

Wakix 4,5 mg: Disponível em embalagens com 1 frasco de 30 comprimidos.

Wakix 18 mg: Disponível em embalagens com 1 frasco de 30 comprimidos ou embalagens com 1 frasco de 90 comprimidos ou embalagens múltiplas de 90 (3 frascos de 30) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
França

#### **Fabricante**

##### Wakix 18 mg

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

##### Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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



**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  
+39 02 84254830  
[info@bioprojet.it](mailto:info@bioprojet.it)

**Κύπρος**

Bioprojet Pharma

**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  
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

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)

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)

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.