

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wakix 4,5 mg comprimate filmate

Wakix 18 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Wakix 4,5 mg comprimat filmat

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 4,45 mg.

Wakix 18 mg comprimat filmat

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Wakix 4,5 mg comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 3,7 mm, inscripționat cu „5” pe una dintre fețe.

Wakix 18 mg comprimat filmat

Comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 7,5 mm, inscripționat cu „20” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Wakix este indicat la adulți, adolescenți și copii începând de la vârsta de 6 ani pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie (vezi de asemenea pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de somn.

Doze

Adulți

Wakix trebuie administrat în cea mai mică doză eficientă, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creștere a dozei, fără a depăși doza de 36 mg/zi:

- Săptămâna 1: doza inițială este de 9 mg (două comprimate de 4,5 mg) pe zi.
- Săptămâna 2: doza poate fi crescută la 18 mg (un comprimat de 18 mg) pe zi sau redusă la 4,5 mg (un comprimat de 4,5 mg) pe zi.
- Săptămâna 3: doza poate fi crescută la 36 mg (două comprimate de 18 mg) pe zi.

Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi) în orice moment în funcție de evaluarea de către medic și răspunsul pacientului.

Doza totală zilnică trebuie administrată în doză unică dimineața, la micul dejun.

Menținerea eficacității

Deoarece datele privind eficacitatea pe termen lung sunt limitate (vezi pct. 5.1), eficacitatea continuă a tratamentului trebuie evaluată în mod regulat de către medic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici sunt disponibile date limitate. Prin urmare, doza trebuie ajustată conform stării funcției renale și hepatice.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza maximă zilnică trebuie să fie de 18 mg.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), după două săptămâni de la începerea tratamentului, doza zilnică poate fi crescută fără a depăși doza maximă de 18 mg (vezi pct. 5.2). Pitolisantul este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Wakix trebuie utilizat la doza optimă, în funcție de răspunsul individual al pacientului și de toleranță, conform unei scheme de titrare în creștere, fără a depăși doza de 36 mg/zi (18 mg/zi la copiii cu greutatea mai mică de 40 kg).

- Săptămâna 1: doza inițială este de 4,5 mg (un comprimat de 4,5 mg) pe zi.
- Săptămâna 2: doza poate fi crescută la 9 mg (două comprimate de 4,5 mg) pe zi.
- Săptămâna 3: doza poate fi crescută la 18 mg (un comprimat de 18 mg) pe zi.
- Săptămâna 4: la copiii cu greutatea de 40 kg și peste, doza poate fi crescută la 36 mg (două comprimate de 18 mg) pe zi.

În orice moment, doza poate fi scăzută (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi la copiii cu greutatea de 40 kg și peste sau 18 mg pe zi la copiii cu greutatea mai mică de 40 kg) în funcție de examinarea medicală și de răspunsul pacientului.

Doza totală zilnică trebuie administrată în priză unică dimineața, la micul dejun.

Metabolizatori lenți

Prin comparație cu metabolizatorii rapizi prin intermediul CYP2D6, este observată o expunere sistemică mai mare (de până la 3 ori) la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6. În cadrul schemei de creștere a dozei, creșterea dozei trebuie să țină cont de această expunere mai mare.

Mod de administrare

Pentru utilizare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice

Pitolisantul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări psihice precum anxietatea severă sau depresia severă cu risc de ideație suicidară. La pacienții cu istoric psihiatric, în tratament cu pitolisant, a fost raportată ideația suicidară.

Insuficiență hepatică sau renală

Pitolisantul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), iar regimul de dozaj trebuie adaptat conform pct. 4.2.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate reacții de tipul tulburărilor gastrice la tratamentul cu pitolisant, prin urmare acesta trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări gastrice asociate cu aciditatea (vezi pct. 4.8) sau atunci când se administrează concomitent cu iritanți gastrici precum corticosteroizi sau AINS.

Tulburări de nutriție

Pitolisantul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu obezitate severă sau anorexie severă (vezi pct. 4.8). În cazul unei modificări semnificative a greutateii, tratamentul trebuie reevaluat de către medic.

Tulburări cardiace

În două studii QT specifice, dozele supraterapeutice de pitolisant (de 3-6 ori doza terapeutică, mai exact între 108 mg și 216 mg) au determinat un efect de prelungire ușoară spre moderată a intervalului QTc (10-13 ms). În studiile clinice nu s-a identificat niciun semnal specific privind siguranța cardiacă la doze terapeutice de pitolisant. Cu toate acestea, pacienții cu afecțiuni cardiace cărora li se administrează concomitent alte medicamente care prelungesc intervalul QT sau despre care se cunoaște că sporesc riscul producerii tulburărilor de repolarizare, sau cei cărora li se administrează concomitent medicamente care cresc semnificativ C_{max} și raportul ASC pentru pitolisant (vezi pct. 4.5) sau pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.4), trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.5).

Epilepsie

S-au raportat convulsii la doze mari administrate modelelor de animale (vezi pct. 5.3). În studiile clinice, s-a raportat un caz de agravare a epilepsiei la un pacient epileptic. Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților cu epilepsie severă.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin până la 21 de zile după întreruperea tratamentului (în funcție de timpul de înjumătățire al pitolisantului/metaboliților). Pitolisantul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, trebuie să se folosească o metodă alternativă de contracepție eficace dacă pacienta utilizează contraceptive hormonale (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Interacțiuni între medicamente

Se recomandă evitarea combinării pitolisantului cu substraturi de CYP3A4 și care au limite terapeutice reduse (vezi pct. 4.5).

Efectul de rebound

Nu s-a raportat niciun efect de rebound în timpul studiilor clinice. Cu toate acestea, este necesară monitorizare în cazul întreruperii tratamentului.

Abuz de droguri

Pitolisant a prezentat un potențial absent sau scăzut de abuz conform datelor clinice (studiu specific privind potențialul de abuz la om cu doze cuprinse între 36 și 216 mg la adulți și efecte adverse legate de abuz observate în cadrul unor studii clinice de fază III).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antidepresive

Antidepresivele triciclice sau tetraciclice (de ex. imipramina, clomipramina, mirtazapina) pot afecta eficacitatea pitolisantului, deoarece acestea manifestă activitatea de antagonist pentru receptorii H1 ai histaminei și pot anula efectul histaminei endogene eliberate în creier în urma tratamentului.

Antihistaminice

Antihistaminicele (antagoniști ai receptorului H1) care traversează bariera hematoencefalică (de exemplu, maleat de feniramină, clorfeniramină, difenhidramină, prometazină, mepiramină, doxilamină) pot afecta eficacitatea pitolisantului.

Substanțele cu efect de prelungire a QT sau despre care se cunoaște că sporesc riscul de apariție al tulburărilor de repolarizare

Combinarea cu pitolisant trebuie supusă unei monitorizări atente (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Medicamente care afectează metabolismul pitolisantului

- Inductori enzimatici

Administrarea de pitolisant concomitent cu rifampicină în doze repetate scade semnificativ C_{max} medie și raportul ASC mediu cu aproximativ 39% și, respectiv, 50%. Prin urmare, se recomandă prudență în administrarea de pitolisant concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină). În cazul sunătoarei (*Hypericum perforatum*), din cauza efectului său puternic inductor de CYP3A4, se recomandă prudență în administrarea concomitentă cu pitolisant. Este recomandată monitorizarea clinică atunci când se combină ambele substanțe active și, eventual, ajustarea dozei în perioada combinării și timp de o săptămână după tratamentul cu inductori. În cadrul unui studiu clinic cu doze repetate, combinarea pitolisantului cu probenecid reduce ASC a pitolisantului cu circa 34%.

- Inhibitori CYP2D6

Administrarea de pitolisant concomitent cu paroxetina crește semnificativ C_{max} medie și raportul ASC_{0-72h} mediu cu aproximativ 47% și, respectiv, 105%. Dată fiind creșterea de 2 ori a expunerii la pitolisant, se recomandă prudență la administrarea acestuia concomitent cu inhibitori de CYP2D6 (de exemplu, paroxetină, fluoxetină, venlafaxină, duloxetină, bupropionă, chinidină, terbinafină, cinacalcet). În cele din urmă, s-ar putea avea în vedere ajustarea dozei.

Medicamente al căror metabolism poate fi influențat de pitolisant

- Substraturi CYP3A4 și CYP2B6

Pe baza datelor *in vitro*, pitolisantul și principalii săi metaboliți pot induce CYP3A4 și CYP2B6 la concentrații terapeutice și prin extrapolare, CYP2C, UGT și P-gp. Nu sunt disponibile date clinice cu privire la amploarea acestei interacțiuni. Prin urmare, se recomandă evitarea combinării pitolisantului cu substraturi de CYP3A4 și care au limite terapeutice reduse (de exemplu, imunosupresoare, docetaxel, inhibitori kinazici, cisapridă, pimozidă, halofantrină) (vezi pct. 4.4). La combinarea cu alte substraturi CYP3A4, CYP2B6 (de exemplu, efavirenz, bupropionă), CYP2C (de exemplu, repaglinidă, fenitoină, warfarină), P-gp (de exemplu, dabigatran, digoxină) și substraturi UGT (de exemplu, morfină, paracetamol, irinotecan) se recomandă prudență și monitorizarea clinică a eficacității acestora.

Combinarea pitolisantului cu contraceptive orale trebuie evitată și trebuie folosită o metodă alternativă de contracepție eficace.

- Substraturile OCT1

Pitolisantul prezintă un potențial inhibitor mai mare de 50% asupra OCT1 (transportori de cationi organici 1) la 1,33 μM, iar valoarea extrapolată a CI₅₀ a pitolisantului este de 0,795 μM.

Chiar dacă nu s-a stabilit relevanța clinică a acestui efect, se recomandă prudență atunci când se administrează pitolisant cu un substrat de OCT1 [de ex. metformina (biguanide)] (vezi pct. 5.2).

Combinarea pitolisantului cu modafinil sau oxibat de sodiu, tratamente obișnuite pentru narcolepsie, a fost evaluată la voluntari sănătoși, la doze terapeutice. Nu au fost evidențiate interacțiuni farmacocinetice clinic relevante între medicamente nici în cazul modafinil și nici în cazul oxibatului de sodiu.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin până la 21 de zile după întreruperea tratamentului (în funcție de timpul de înjumătățire al pitolisantului/metaboliților). Pitolisantul/metaboliții poate/pot reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, trebuie să se folosească o metodă alternativă de contracepție eficace dacă femeia utilizează contraceptive hormonale (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea pitolisantului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv teratogenitatea. La șobolani, s-a demonstrat că pitolisantul/metaboliții traversează placenta (vezi pct. 5.3).

Pitolisantul nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Studiul pe animale a arătat că pitolisantul/metaboliții se excretă în lapte. Prin urmare, este contraindicată alăptarea în timpul tratamentului cu pitolisant (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile pe animale au demonstrat existența efectelor asupra parametrilor materialului seminal, fără un impact semnificativ asupra performanței de reproducere la masculi și reducerea procentului de feți vii la femelele tratate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pitolisantul are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții cu niveluri anormale de somnolență care utilizează pitolisant trebuie informați că este posibil ca nivelul stării lor de veghe să nu revină la normal. Pacienții cu somnolență excesivă în timpul zilei, inclusiv cei care utilizează pitolisant, trebuie supuși în mod frecvent unei reevaluări a gradului de somnolență și, dacă este cazul, acestora li se recomandă să evite conducerea vehiculelor sau orice altă activitate potențial periculoasă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RAM) raportate în timpul tratamentului cu pitolisant la pacienții adulți au fost insomnie (8,4%), cefalee (7,7%), grețuri (4,8%), anxietate (2,1%), iritabilitate (1,8%), amețeli (1,4%), depresie (1,3%), tremor (1,2%), tulburări de somn (1,1%), oboseală (1,1%), vărsături (1,0%), vertij (1,0%), dispepsie (1,0%), creștere în greutate (0,9%), dureri în partea superioară a abdomenului (0,9%). Cele mai grave RAM sunt scăderea anormală în greutate (0,09%) și avortul spontan (0,09%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul tratamentului cu pitolisant în timpul studiilor clinice pe narcolepsie, precum și alte simptome, acestea fiind enumerate mai jos ca termen preferat MedDRA pe aparate, sisteme și organe, precum și în funcție de frecvență; frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$); în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar scăzut Apetit alimentar crescut Retenție hidrică	Anorexie Hiperfagie Tulburare de apetit alimentar

Tulburări psihice	Insomnie Anxietate Iritabilitate Depresie Tulburare de somn	Agitație Halucinație Halucinație vizuală, auditivă Labilitate afectivă Visuri anormale Disomnie Insomnie de mijloc Insomnie inițială Insomnie terminală Nervozitate Stare tensionată Apatie Coșmaruri Neliniște Atac de panică Libido scăzut Libido crescut Ideație suicidară	Comportament anormal Stare confuzională Stare depresivă Excitabilitate Gânduri obsesive Disforie Halucinație hipnopompică Simptom depresiv Halucinație hipnagogică Deteriorare mintală
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeli Tremor	Dischinezie Tulburare de echilibru Cataplexie Tulburare de atenție Distonie Fenomen on-off Hipersomnie Migrenă Hiperactivitate psihomotorie Sindrom al picioarelor neliniștite Somnolență Epilepsie Bradichinezie Parestezie	Pierdere a conștienței Cefalee tensiogenă Deteriorare a memoriei Calitate scăzută a somnului
Tulburări oculare		Acuitate vizuală redusă Blefarospasm	
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Tinitus	
Tulburări cardiace		Extrasistole Bradycardie	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Bufeuri	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Căscat	
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături Dispepsie	Xerostomie Dureri abdominale Diaree Disconfort abdominal Dureri în partea superioară a abdomenului Constipație	Distensie abdominală Disfagie Flatulență Odinofagie Enterocolită

		Boală de reflux gastroesofagian Gastrită Dureri gastrointestinale Hiperaciditate Parestezie orală Disconfort gastric	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem Prurit Erupții cutanate Hiperhidroză Transpirație	Erupție cutanată toxică Fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie Dureri la nivelul coloanei Rigiditate musculară Slăbiciune musculară Dureri musculo-scheletice Mialgie Dureri la nivelul extremităților	Dureri la nivelul cefei Dureri musculo-scheletice la nivel toracic
Tulburări renale și ale căilor urinare		Polakiurie	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală			Avort spontan
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Metroragie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie Dureri toracice Sensații anormale Stare generală de rău Edem Edem periferic	Dureri Transpirații nocturne Sensație de oprimare
Investigații diagnostice		Creștere în greutate Scădere în greutate Valori crescute ale enzimelor hepatice QT prelungit pe electrocardiogramă Creștere a frecvenței cardiace Valori crescute ale gama-glutamilttransferazei	Valori crescute ale creatinfosfokinazei Stare fizică generală anormală Tulburarea de repolarizare pe electrocardiogramă Inversare a undei T pe electrocardiogramă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cefalee și insomnie

În timpul studiilor clinice, au fost raportate episoade de cefalee și insomnie (între 7,7% și 8,4%). Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate. Dacă simptomele persistă, trebuie să se aibă în vedere reducerea dozei zilnice sau întreruperea tratamentului.

Tulburări gastrice

În timpul studiilor clinice, au fost raportate tulburări gastrice provocate de hiperaciditate la 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat pitolisant. Aceste efecte au fost predominant ușoare până la moderate. Dacă acestea persistă, ar putea fi inițiat un tratament corectiv cu inhibitori de pompă de protoni.

Copii și adolescenți (cu vârsta între 6 și 17 ani)

Copiii și adolescenții au fost studiați în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric; un total de 73 de copii și adolescenți cu narcolepsie cu sau fără cataplexie au fost tratați cu pitolisant timp de 8 săptămâni.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți. Cele mai frecvente reacții adverse la medicament asociate (RAM), raportate la această populație, au fost migrenele (11%), insomnia (5,5%), hipertensiunea arterială (2,7%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele provocate de supradozajul cu Wakix pot include cefalee, insomnie, iritabilitate, grețuri și dureri abdominale.

Gestionare

În caz de supradozaj, se recomandă spitalizarea și monitorizarea funcțiilor vitale. Nu există niciun antidot identificat în mod evident.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: <N07XX11>.

Mecanism de acțiune

Pitolisantul este un antagonist/agonist invers puternic și activ pe cale orală al receptorului histaminic H3, care prin efectul său de blocare a autoreceptorilor histaminici intensifică activitatea neuronilor histaminergici de la nivel cerebral, un sistem de stimulare majoră cu influențe ample asupra întregului creier. Pitolisantul modulează totodată diferite sisteme neurotransmițătoare, amplificând eliberarea de acetilcolină, noradrenalină și dopamină la nivel cerebral. Cu toate acestea, în cazul pitolisantului nu s-a evidențiat o creștere a eliberării de dopamină în corpii striați, inclusiv în nucleul accumbens.

Efecte farmacodinamice

La pacienții narcoleptici cu sau fără cataplexie, pitolisantul crește nivelul și durata stării de veghe și de vigilență în timpul zilei, care au fost evaluate prin criterii obiective de evaluare a capacității de a menține starea de veghe [de exemplu testul de menținere a stării de veghe (Maintenance of Wakefulness Test - MWT)] și atenția [de exemplu sarcina de menținere a atenției privind răspunsurile (Sustained Attention to Response Task - SART)].

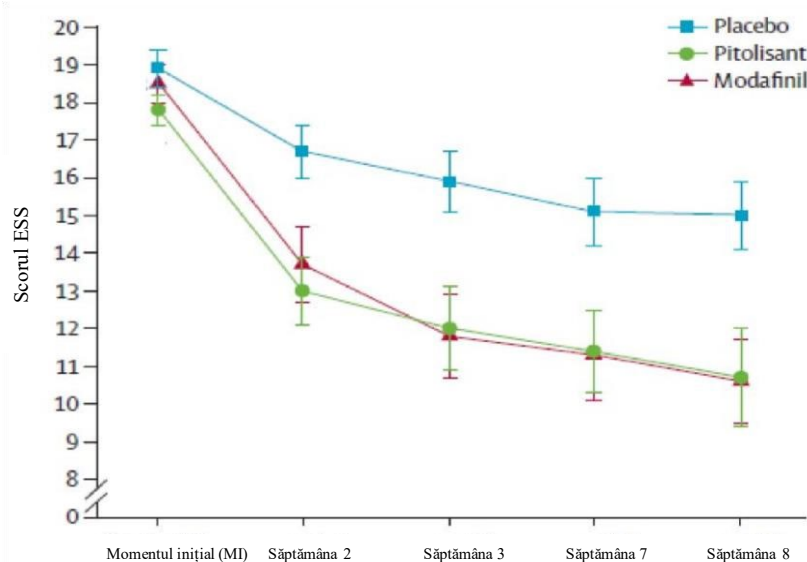
Eficacitatea și siguranța clinică

Populația adultă

Narcolepsia (cu sau fără cataplexie) este o afecțiune cronică. Eficacitatea pitolisantului în doză de până la 36 mg o dată pe zi în tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie a fost stabilit în cadrul a două studii principale, cu durata de 8 săptămâni, multicentrice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele (Harmony I și Harmony CTP). Harmony Ibis, un studiu cu un plan similar, a fost limitat la 18 mg o dată pe zi. Datele privind siguranța pe termen lung ale pitolisant pentru această indicație sunt disponibile în studiul deschis pe termen lung HARMONY III.

Studiul pivot (Harmony 1), dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele pentru compararea cu placebo și modafinil (400 mg/zi), cu adaptarea flexibilă a dozei, a inclus 94 de pacienți (31 de pacienți tratați cu pitolisant, 30 cu placebo și 33 cu modafinil). S-a început cu o doză de 9 mg o dată pe zi, care a fost crescută, în funcție de răspunsul privind eficacitatea și toleranța, la 18 mg sau 36 mg o dată pe zi, la intervale de o săptămână. Majoritatea pacienților (60%) au ajuns la o doză de 36 mg o dată pe zi. Pentru a evalua eficacitatea pitolisantului asupra somnolenței diurne excesive (Excessive Daytime Sleepiness - EDS) s-a utilizat scorul scalei de somnolență Epworth (Epworth Sleepiness Scale - ESS) pe post de criteriu primar privind eficacitatea. În cazul pitolisant, rezultatele au fost semnificativ superioare față de cele din grupul cu placebo (diferența medie: -3,33; ÎI 95% [între -5,83 și -0,83]; $p < 0,05$), însă nu au fost semnificativ diferite față de rezultatele din grupul cu modafinil (diferența medie: 0,12; ÎI 95% [între -2,5 și 2,7]). Efectul asupra stării de veghe al celor două substanțe active a fost stabilit ca având rate similare (figura 1).

Figura 1: Modificările scorului scalei de somnolență Epworth (Epworth Sleepiness Scale - ESS) (media ± ESM) din momentul inițial până în săptămâna 8, în studiul Harmony 1



Efectul asupra scorului Epworth a fost confirmat de două teste de laborator privind vigilența și atenția (testul de menținere a stării de veghe (Maintenance of Wakefulness Test - MWT) ($p=0,044$) și sarcina de menținere a atenției privind răspunsurile (Sustained Attention to Response - SART) ($p=0,053$, aproape semnificativ, fără a fi semnificativ)).

Frecvența atacurilor de cataplexie la pacienții care prezentau acest simptom a scăzut semnificativ ($p=0,034$) în cazul pitolisantului (-65%) comparativ cu placebo (-10%). Rata zilnică de cataplexie (media geometrică) a fost de 0,52 în momentul inițial și 0,18 în momentul vizitei finale în cazul pitolisantului și 0,43 în momentul inițial și 0,39 în momentul vizitei finale pentru placebo, cu raportul ratelor $rR=0,38$ [0,16; 0,93] ($p=0,034$).

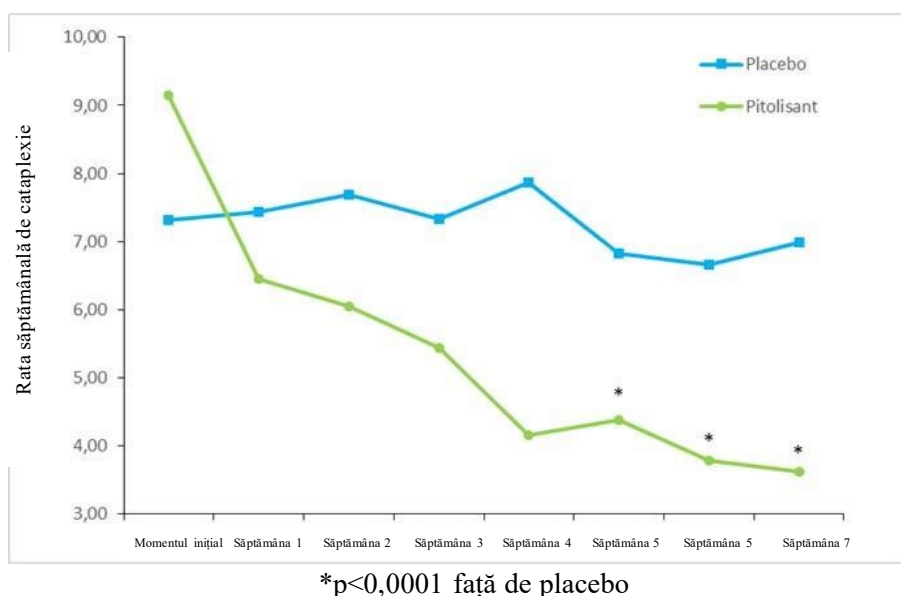
Cel de-al doilea studiu pivot (Harmony Ibis) a cuprins 165 pacienți (67 tratați cu pitolisant, 33 cu placebo și 65 cu modafinil). Planul studiului a fost similar celui al studiului Harmony I, cu excepția faptului că doza maximă pentru pitolisant atinsă de 75% dintre pacienți a fost de 18 mg o dată pe zi, în loc de 36 mg, așa cum a fost în Harmony I. Deoarece un dezechilibru important a dus la compararea rezultatelor cu sau fără gruparea de agregare a centrelor de studiu, abordarea cea mai conservatoare a evidențiat o scădere ne semnificativă a scorului ESS în cazul pitolisantului în comparație cu placebo (pitolisant-placebo = -1,94 cu $p=0,065$). Rezultatele privind rata de cataplexie la 18 mg o dată pe zi nu au fost concordante cu cele ale primului studiu pivot (36 mg o dată pe zi).

Îmbunătățirea rezultatelor celor două teste obiective privind starea de veghe și atenția, MWT și SART, în cazul pitolisant a fost semnificativă în comparație cu placebo ($p=0,009$ și, respectiv, $p=0,002$) și ne semnificativă în comparație cu modafinil ($p=0,713$ și, respectiv, $p=0,294$).

Harmony CTP a fost un studiu clinic de susținere, dublu-orb, cu grupuri paralele pentru compararea pitolisantului cu placebo, conceput pentru a stabili eficacitatea pitolisantului la pacienți cu o frecvență mare a cataplexiei în narcolepsie. Criteriul primar de evaluare privind eficacitatea a fost reprezentat de modificarea numărului mediu de atacuri de cataplexie pe săptămână între cele 2 săptămâni de după momentul inițial și cele 4 săptămâni de tratament stabil de la finalul studiului. Au fost incluși un număr de 105 pacienți narcoleptici cu frecvență ridicată a ratei săptămânale de cataplexie în momentul inițial (54 de pacienți tratați cu pitolisant și 51 cu placebo). S-a început cu o doză de 4,5 mg o dată pe zi care a fost crescută, în funcție de răspunsul privind eficacitatea și de toleranța, la 9 mg, 18 mg sau 36 mg o dată pe zi la intervale de o săptămână. Majoritatea pacienților (65%) au ajuns la o doză de 36 mg o dată pe zi.

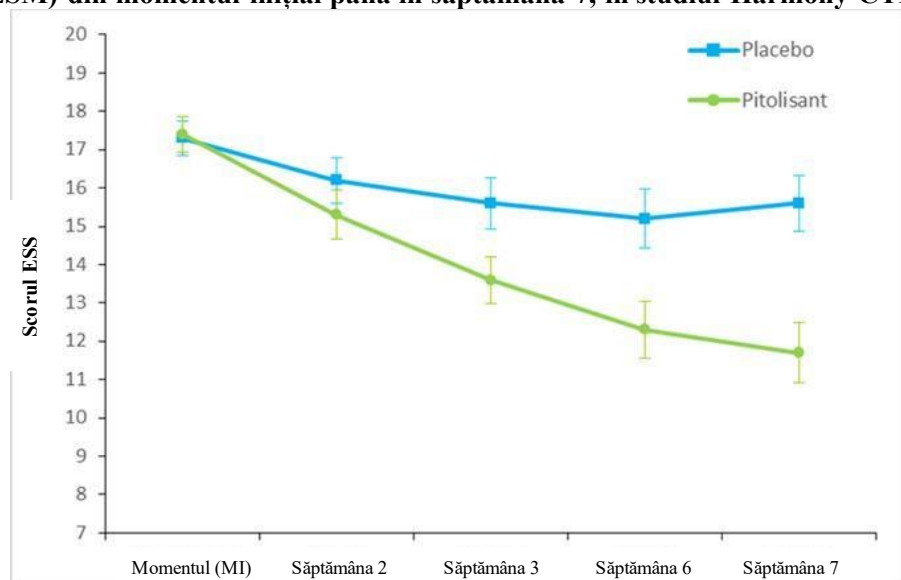
În ceea ce privește criteriul primar de evaluare privind eficacitatea, și anume rata săptămânală a episoadelor de cataplexie (Weekly Rate of Cataplexy - WRC), rezultatele în cazul pitolisantului au fost semnificativ superioare celor din grupul tratat cu placebo ($p < 0,0001$), cu o reducere progresivă de 64% de la momentul inițial până la finalul tratamentului (figura 2). În momentul inițial, media geometrică a WRC a fost de 7,31 (mediana=6,5 [4,5; 12]) și 9,15 (mediana=8,5 [5,5; 15,5]) în grupul cu placebo și, respectiv, cu pitolisant. În perioada stabilă (până la finalul tratamentului), media geometrică a WRC a scăzut la 6,79 (mediana=6 [3; 15]) și 3,28 (mediana=3 [1,3; 6]) în grupul cu placebo și, respectiv, cu pitolisant la pacienții care au prezentat cel puțin un episod de cataplexie. WRC observată în grupul cu pitolisant a fost aproximativ jumătate din WRC din grupul cu placebo. Amploarea efectului pitolisantului comparativ cu placebo a fost rezumată prin raportul ratelor $rR(Pt/Pb)$, $rR=0,512$; ÎI 95% [între 0,435 și 0,603]; $p < 0,0001$). Amploarea efectului pitolisantului comparativ cu placebo, pe baza unui model pentru WRC bazat pe metoda observației din momentul inițial continuate (Baseline Observation Carried Forward - BOCF) având ca efect fix punctul central, a fost de 0,581, ÎI 95% [între 0,493 și 0,686]; $p < 0,0001$.

Figura 2: Modificările episoadelor săptămânale de cataplexie (media geometrică) din momentul inițial până în săptămâna 7, în studiul Harmony CTP



De asemenea, a fost evaluat efectul pitolisantului asupra EDS la această populație cu ajutorul scorului ESS. În grupul cu pitolisant, ESS a scăzut semnificativ între momentul inițial și finalul tratamentului în comparație cu tratamentul cu placebo, cu o modificare medie observată de $-1,9 \pm 4,3$ și $-5,4 \pm 4,3$ (media \pm DS) pentru placebo și, respectiv, pitolisant ($p < 0,0001$) (figura 3). Acest efect asupra EDS a fost confirmat de rezultatele testului de menținere a stării de veghe (Maintenance of Wakefulness Test - MWT). Media geometrică a raporturilor ($MWT_{\text{final}}/MWT_{\text{din momentul inițial}}$) a fost de 1,8 (ÎI 95% 1,19; 2,71, $p=0,005$). Valoarea MWT în grupul cu pitolisant a fost cu 80% mai mare decât în grupul cu placebo.

Figura 3: Modificările scorului scalei de somnolență Epworth (Epworth Sleepiness Scale - ESS) (media \pm ESM) din momentul inițial până în săptămâna 7, în studiul Harmony CTP



Studiul deschis pe termen lung de fază III (HARMONY III) a evaluat siguranța pe termen lung a pitolisantului la pacienți cu narcolepsie (cu sau fără cataplexie) pe durata a 12 luni și cu prelungire până la 5 ani. 102 pacienți narcoleptici cu sau fără cataplexie au fost incluși în perioada de monitorizare de 12 luni. 68 de pacienți au finalizat prima perioadă de 12 luni. 45, 38, 34 și 14 pacienți au finalizat perioadele de monitorizare de 2, 3, 4 și, respectiv, 5 ani.

Doza maximă primită pe parcursul studiului a fost de 36 mg/zi la 85 % dintre pacienți. După 12 luni de tratament, îmbunătățirile EDS evaluate pe baza scorului ESS la pacienții rămași sunt de aceeași amploare ca cele observate în cadrul celorlalte studii clinice efectuate la pacienți narcoleptici. Scăderea scorului ESS mediu (DS) a fost de -3,62 (4,63) după 1 an.

După 12 luni de tratament cu pitolisant, frecvența simptomelor precum atacurile în somn, paralizia în somn, cataplexia și halucinațiile a fost ameliorată.

Nu a fost identificată nicio problemă majoră privind siguranța. Rezultatele privind siguranța observate au fost similare cu cele raportate în studiile clinice anterioare, în care s-a administrat pitolisant 36 mg o dată pe zi timp de numai până la 3 luni.

Copii și adolescenți

S-a studiat eficacitatea pitolisant administrat în doze de până la 36 mg, o dată pe zi, pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie la copii începând de la 6 ani până la vârste mai mici de 18 ani în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, desfășurat cu grupuri paralele, pe durata a 8 săptămâni. Acesta a inclus 110 pacienți (72 de pacienți în grupul de tratament cu pitolisant, 38 în grupul cu administrare de placebo). S-a început cu o doză de 4,5 mg o dată pe zi, care a fost crescută, în funcție de răspunsul privind eficacitatea și toleranța, la 18 mg sau 36 mg o dată pe zi, la intervale de o săptămână. Pacienții cu greutatea sub 40 kg au rămas la administrarea unei doze maxime de 18 mg. Majoritatea pacienților (60%) au ajuns la o doză de 36 mg o dată pe zi. 35 de pacienți (31,8%) aveau vârste cuprinse între 6 și 11 ani și 75 de pacienți (68,2%) aveau vârste cuprinse între 12 și mai puțin de 18 ani. Pentru a evalua eficacitatea pitolisant în somnolența excesivă în timpul zilei (EDS) și cataplexie (CTP), s-a folosit scorul total Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) ca și criteriu principal de eficacitate, evaluat ca variație de la momentul inițial până la sfârșitul perioadei dublu-orb. Estimarea LS înseamnă că diferența (ES) [ÎI 95%] a UNS între grupurile de tratament (pitolisant minus placebo) a fost de -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99], $p=0,0073$. Criteriile finale secundare au inclus scala somnolenței pediatrice în timpul zilei (PDSS), subscorul UNS-cataplexie (CTP) și rata săptămânală de cataplexie (WRC). Estimarea LS înseamnă că diferența (ES) [ÎI 95%] a scorului total PDSS între grupurile de tratament (pitolisant minus placebo) a fost de -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31], $p=0,0015$. În subgrupul de pacienți cu narcolepsie de tip 1, care nu au avut un nivel minim de cataplexie impus la includere ($N=61$ în grupul de tratament cu pitolisant; $N=29$ în grupul cu administrare de placebo), estimarea LS înseamnă că diferența (ES) [ÎI 95%] a subscorului UNS-CTP între grupurile de tratament (pitolisant minus placebo) a fost de -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], $p=0,0229$ și raportul ratei dintre WRC în grupul de tratament cu pitolisant și WRC în grupul cu administrare de placebo, ajustate pentru momentul inițial, a fost în favoarea pitolisant (0,42 [95% CI: 0,18; 1,01], $p=0,0540$).

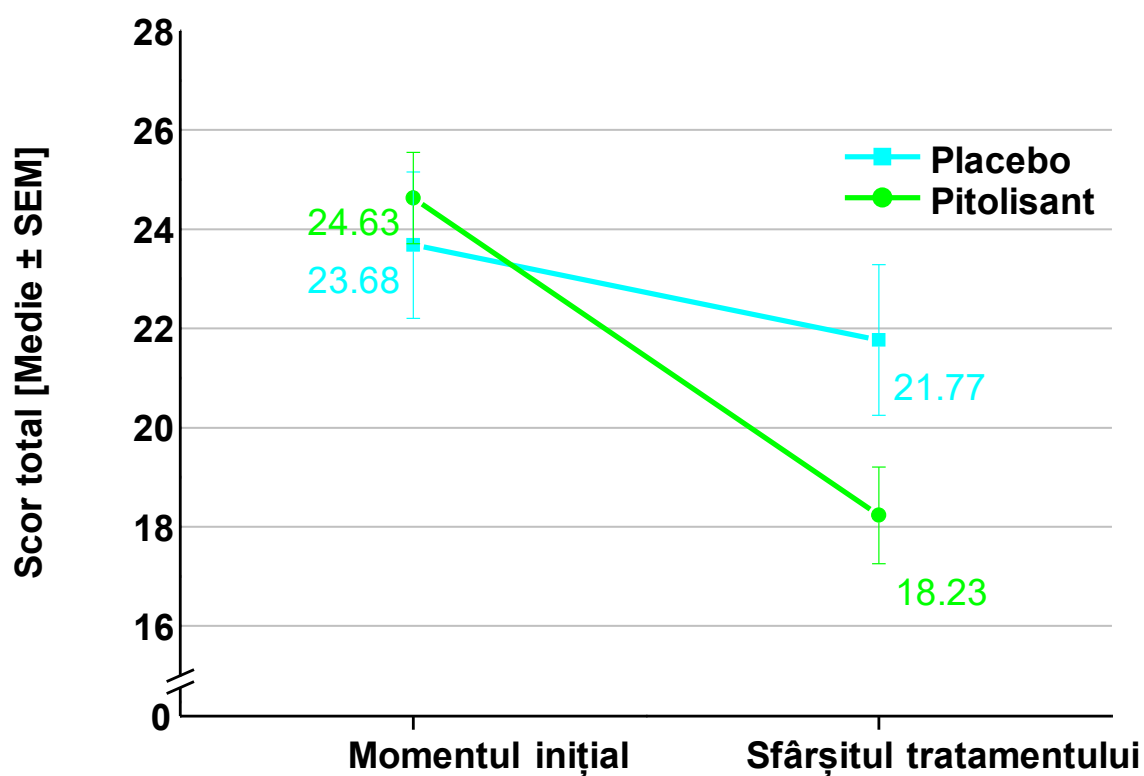
Tabelul 1: prezentare generală a rezultatelor cu privire la eficacitate după 8 săptămâni în studiul pediatric de fază 3

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)		
<i>Scor total</i>		
Media la momentul inițial (DS)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Media la sfârșitul tratamentului (DS)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Media LS (SE) - modificare față de valoarea inițială	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Estimare, ÎI 95%		-3,69 (-6,38; -0,99)
Valoare - p		0,0073
Scor somnolență diurnă pediatrică		
Media la momentul inițial (DS)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Media la sfârșitul tratamentului (DS)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Media LS (SE) - modificare față de valoarea inițială	-2,11 (0,98)	-5,53 (0,66)
Estimare, ÎI 95%		-3,41 (-5,52; -1,31)
Valoare - p		0,0015
	Placebo (n= 29)	Pitolisant (n= 61)
Subscor UNS-Cataplexie*		
Media la momentul inițial (DS)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)

Media la sfârșitul tratamentului (DS)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Media LS (SE) - modificare față de valoarea inițială	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Estimare, Î 95%		-1,77 (-3,29; -0,24)
Valoare - p		0,0229
Rata săptămânală de cataplexie*		
Media la momentul inițial (DS)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Media LS (ES)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Estimare, Î 95%		0,42 (0,18; 1,01)
Valoare - p		0,0540

*măsurat numai la pacienții cu narcolepsie de tip I

Figura 4 Modificarea mediei scorului total Ullanlinna Narcolepsy Scale (medie ± SEM) de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului (Set complet de analize)



Valoare de bază = [Scor V1 (D-14) + Scor V2 (D0)]/2

Sfârșitul tratamentului = [Scor V6 (D49) + Scor V7 (D56)]/2

ESM = eroarea standard a mediei

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la pitolisant în cazul voluntarilor sănătoși a fost evaluată în cadrul studiilor care au cuprins peste 200 de subiecți cărora li s-a administrat pitolisant în doză unică de maxim 216 mg pentru o perioadă de maxim 28 de zile.

Absorbție

Pitolisantul se absoarbe rapid și bine, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în aproximativ trei ore de la administrare.

Distribuție

Pitolisantul are un grad ridicat de legare de proteinele serice (>90%) și o distribuție aproximativ egală în hematii și plasmă.

Metabolizare

Metabolizarea pitolisantului la om este descrisă în totalitate. Metaboliții neconjugați principali sunt derivați hidroxilați în mai multe poziții și forme desprinse de pitolisant care generează un metabolit din acid carboxilic principal inactiv găsit în urină și ser. Acestea se formează sub acțiunea CYP3A4 și CYP2D6. Au fost identificați mai mulți metaboliți conjugați, dintre care principalii (inactivi) sunt doi conjugați glicinici ai metabolitului acid al pitolisantului și un glucuronid al metabolitului cetonc al pitolisantului monohidroxid desaturat.

La nivelul microzomilor hepatici, pitolisantul și metaboliții săi principali nu inhibă semnificativ activitățile citocromilor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 sau CYP3A4 și nici ale izoformelor UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7 ale uridin difosfat glucuronoziltransferazei până la concentrația maximă de 13,3 μM, un nivel semnificativ mai ridicat decât nivelurile atinse cu doza terapeutică. Pitolisantul este un inhibitor al CYP2D6 cu putere moderată (CI₅₀ = 2,6 μM).

Pitolisantul induce CYP3A4, CYP1A2 și CYP2B6 *in vitro*. Sunt preconizate interacțiuni relevante clinic cu substraturile CYP3A4 și CYP2B6 și, prin extrapolare, cu substraturile UGT, CYP2C și P-gp (vezi pct. 4.5).

Studiile *in vitro* indică faptul că pitolisantul nu este nici substrat, nici inhibitor al glicoproteinei P umane și nici al proteinei de rezistență la cancerul de sân (breast cancer resistance protein - BCRP). Pitolisantul nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3. Pitolisantul nu este un inhibitor semnificativ al OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 sau MATE2K la concentrația testată. Pitolisantul prezintă un potențial inhibitor mai mare de 50% asupra OCT1 (transportori de cationi organici 1) la 1,33 μM, iar valoarea extrapolată a CI₅₀ a pitolisantului este de 0,795 μM (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Timpul de înjumătățire pentru pitolisant în plasmă este de 10-12 ore. În cazul administrării repetate, starea de echilibru este atinsă după 5-6 zile de administrare, ducând la o creștere a nivelului seric de aproximativ 100%. Variabilitatea interindividuală este destul de mare, unii voluntari prezentând un profil ridicat de valori excepționale (fără probleme de tolerabilitate).

Eliminarea se realizează preponderent prin urină (aproximativ 63%) sub forma unui metabolit inactiv neconjugat (BP2.951) și un metabolit conjugat cu glicina. 25% din doză se excretă prin aerul expirat și o fracțiune mică (<3%) s-a regăsit în fecale, unde cantitatea de pitolisant sau BP2.951 a fost neglijabilă.

Liniaritate/non-liniaritate

Atunci când doza de pitolisant este dublată de la 27 la 54 mg, ASC_{0-∞} crește de aproximativ 2,3 ori.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Parametrii farmacocinetici ai pitolisantului nu sunt diferiți în cazul pacienților cu vârsta cuprinsă între 68 și 80 de ani în comparație cu pacienții mai tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani). La pacienții cu vârsta peste 80 de ani, cinetica arată o variație ușoară, fără relevanță clinică. La vârstnici sunt disponibile date limitate. Prin urmare, doza trebuie ajustată conform stării funcției lor renale și hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (de la stadiul 2 la 4 conform clasificării internaționale a bolii renale cronice, mai exact cu un clearance al creatininei între 15 și 89 ml/min), C_{max} și ASC au avut tendința de creștere cu un factor de 2,5 fără nicio influență asupra timpului de înjumătățire (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), nu au existat modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici comparativ cu voluntarii sănătoși normali. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), valoarea ASC a crescut cu un factor de 2,4, iar timpul de înjumătățire s-a dublat (vezi pct. 4.2). Parametrii farmacocinetici ai pitolisantului după administrarea repetată la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost încă evaluați.

Metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6

Expunerea la pitolisant a fost mai mare la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6 după o doză unică și la starea de echilibru; C_{max} și $ASC_{(0-tau)}$ au fost mai mari de aproximativ 2,7 ori și respectiv de 3,2 ori în ziua 1, și de 2,1 ori și respectiv de 2,4 ori în ziua 7. Timpul de înjumătățire plasmatică a pitolisantului a fost mai lung la metabolizatorii lenți prin intermediul CYP2D6 comparativ cu metabolizatorii rapizi.

Rasa

Efectul rasei asupra metabolismului pitolisantului nu a fost încă evaluat.

Copii și adolescenți

S-a studiat farmacocinetica pitolisant în cazul administrării dozei de 18 mg, la copii și adolescenți, începând de la 6 ani până la vârste mai mici de 18 ani cu narcolepsie în cadrul unui studiu multicentric cu doză unică. Prin comparație cu expunerea pacienților adulți, în cadrul unei analize a farmacocineticii populației cu un model dependent de greutatea corporală, expunerea sistemică la pitolisant la doza de 18 mg conform estimărilor prin C_{max} și ASC_{0-10h} este de aproximativ 3 ori mai mare la copiii cu o greutate corporală mai mică de 40 kg și de 2 ori mai mare la adolescenții cu o greutate corporală peste 40 kg, comparativ cu adulții. Prin urmare, creșterea dozei trebuie inițiată începând cu cea mai mică doză de 4,5 mg și limitată la 18 mg la copiii cu greutatea mai mică de 40 kg (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrare timp de 1 lună la șoareci, 6 luni la șobolani și 9 luni la maimuțe, nivelul la care nu s-au observat reacții adverse (no adverse effect level - NOAEL) a fost de 75, 30 și, respectiv, 12 mg/kg/zi, p.o., stabilindu-se marje de siguranță de 9, 1 și, respectiv, 0,4 comparativ cu expunerea la medicament în doza terapeutică la om. La șobolani, au apărut episoade de convulsii tranzitorii reversibile la T_{max} , care pot fi puse pe seama unui metabolit abundent la această specie, dar nu și la om. La maimuțe, la cele mai mari doze, au fost raportate semne clinice tranzitorii asociate sistemului nervos central, inclusiv vărsături, tremor și convulsii. La cele mai mari doze, nu s-au înregistrat modificări histopatologice la maimuțe, iar la șobolani s-au produs câteva modificări histopatologice în anumite organe (ficat, duoden, timus, glanda suprarenală și plămâni).

Pitolisantul nu a fost genotoxic și nici carcinogen.

Efectul teratogen al pitolisantului a fost observat la doze toxice pentru mamă (marje de siguranță pentru teratogenitate < 1 la șobolani și la iepuri). La doze mari, pitolisantul a indus anomalii morfologice ale spermatozoizilor și a scăzut motilitatea acestora, fără niciun efect semnificativ asupra indicilor de fertilitate la șobolani masculi, a redus procentul produșilor de concepție vii și a crescut numărul pierderilor de sarcină post-implantare la șobolani femele (marjă de siguranță de 1). Acesta a cauzat o întârziere a dezvoltării postnatale (marjă de siguranță de 1).

La animale, s-a demonstrat că pitolisantul/metaboliții traversează bariera fetoplacentară.

Studiile privind toxicitatea juvenilă la șobolani au evidențiat faptul că administrarea pitolisantului în doze mari a indus o mortalitate dependentă de doză și un episod de convulsii care poate fi pus pe seama unui metabolit abundent la șobolani, dar nu și la om.

Pitolisantul a blocat canalul hERG la concentrații terapeutice care au depășit CI₅₀ și a indus o ușoară prelungire a intervalului QTc la câini.

În cadrul studiilor preclinice, s-au realizat studii privind responsabilitatea legată de dependența de medicamente și abuzul de medicamente la șoareci, maimuțe și șobolani. Cu toate acestea, nu s-a putut ajunge la o concluzie definitivă din studiile privind toleranța, dependența și autoadministrarea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Crospovidonă tip A
Talc
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Înveliș

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Wakix 4,5 mg comprimat

3 ani

Wakix 18 mg comprimat

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac din polipropilenă, cu filet de siguranță, securizat pentru copii, prevăzut cu desicant (silicagel).

Flacon cu 30 sau cu 90 de comprimate filmate.

Wakix 4,5 mg

Disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon cu 30 de comprimate.

Wakix 18 mg

Disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon cu 30 de comprimate sau ambalaje care conțin 1 flacon cu 90 de comprimate sau ambalaje multiple care conțin 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bioprojet Pharma

9, rue Rameau

75002 Paris

Franța

Tel: +33 (0)1 47 03 66 33

Fax: +33 (0)1 47 03 66 30

e-mail: contact@bioprojet.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1068/001

EU/1/15/1068/002

EU/1/15/1068/003

EU/1/15/1068/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31/03/2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17/12/2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA
UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franța

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct.4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmite la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): studiu de siguranță multicentric, observațional, post-autorizare pentru documentarea utilizării medicamentului Wakix și pentru colectarea de informații referitoare la siguranța Wakix în cazul utilizării în practica medicală de rutină.</p>	<p>Raport final: 1Q 2025</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wakix 4,5 mg comprimate filmate
pitolisant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 4,45 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1068/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Wakix 4,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Wakix 4,5 mg comprimate filmate
pitolisant
Utilizare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 de comprimate

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wakix 18 mg comprimate filmate
pitolisant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1068/002 30 comprimate filmate
EU/1/15/1068/004 90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Wakix 18 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERIOARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU DE 90 (3 x 30) COMPRIMATE – FARA BLUE BOX

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wakix 18 mg comprimate filmate
pitolisant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate. Component al unui ambalaj multiplu, a nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1068/003 90 comprimate filmate (3 flacoane a câte 30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Wakix 18 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**ETICHETĂ EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU DE 90 (3 x 30)
COMPRIMATE ÎN FOLIE TRANSPARENTĂ – CU BLUE BOX**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Wakix 18 mg comprimate filmate
pitolisant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franța

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1068/003 90 comprimate filmate (3 flacoane a câte 30)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Wakix 18 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Wakix 18 mg comprimate filmate
pitolisant
Utilizare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

30 de comprimate
90 de comprimate

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Wakix 4,5 mg comprimate filmate

Wakix 18 mg comprimate filmate
pitolisant

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct.4.

Ce găsiți în acest prospect?

1. Ce este Wakix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Wakix
3. Cum să luați Wakix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Wakix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Wakix și pentru ce se utilizează

Wakix conține substanța activă pitolisant. Acesta este un medicament utilizat pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta peste 6 ani cu narcolepsie, cu sau fără cataplexie.

Narcolepsia este o afecțiune care provoacă o somnolență diurnă excesivă și tendința de a adormi brusc în situații nepotrivite (atacuri de somn). Cataplexia reprezintă apariția bruscă a slăbiciunii musculare sau a paraliziei fără pierderea cunoștinței, în urma unei reacții emoționale bruște precum furia, teama, bucuria, râsul sau surpriza.

Substanța activă, pitolisant, se atașează de receptorii unor celule din creier care sunt implicați în stimularea vigilenței. Acest lucru ajută la combaterea somnolenței diurne și a cataplexiei, precum și la promovarea stării de veghe.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Wakix

Nu luați Wakix

- dacă sunteți alergic la pitolisant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (menționate la pct. 6).
- dacă aveți probleme hepatice severe, deoarece pitolisantul este de regulă descompus în ficat și se pot acumula niveluri excesive la pacienții a căror funcție hepatică este redusă semnificativ.
- Dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte de a lua Wakix, spuneți medicului dvs. dacă oricare dintre situațiile enumerate mai jos sunt valabile pentru dumneavoastră:

- ați suferit vreodată de anxietate sau depresie cu gânduri de sinucidere.
- aveți probleme hepatice sau renale, deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- aveți ulcer gastric sau luați medicamente care pot irita stomacul, cum ar fi medicamente antiinflamatoare, deoarece s-au raportat reacții gastrice în cazul Wakix.
- suferiți de obezitate sau anorexie, deoarece este posibil să vi se modifice greutatea corporală (creștere sau scădere) în timpul administrării Wakix.
- aveți probleme cu inima. Medicul dumneavoastră va trebui să verifice această situație în mod regulat în perioada în care luați Wakix.
- aveți epilepsie gravă.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați Wakix.

Alte aspecte pe care trebuie să le discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul

Unele persoane cu istoric de tulburări psihiatrice au raportat gânduri suicidale atunci când au luat acest medicament. Spuneți imediat doctorului dumneavoastră dacă observați că deveniți deprimat sau dacă aveți gânduri suicidale (a se vedea pct. 4). Ați putea avea în vedere să rugați un membru al familiei sau un prieten apropiat să vă ajute să identificați semnele depresiei sau alte modificări ale comportamentului dumneavoastră.

Copii

Wakix nu trebuie administrat la copii cu vârsta mai mică de 6 ani.

Wakix împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Wakix poate afecta modul de acțiune a altor medicamente și de asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Wakix. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze dozele.

În particular, trebuie să manifestați prudență dacă luați Wakix împreună cu unele antidepresive (de exemplu, imipramină, clomipramină și mirtazapină) și unele medicamente pentru tratarea afecțiunilor alergice (antihistaminice, de exemplu, maleat de feniramină, clorfeniramină, difenhidramină, prometazină, mepiramină, doxilamină).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele următoare: rifampicină (un antibiotic), fenitoină, carbamazepină și fenobarbital (utilizate în principal pentru controlul convulsiilor), chinidină, digoxină (utilizate pentru tratarea anomaliilor de ritm cardiac), paroxetină, fluoxetină, venlafaxină, duloxetină (antidepresive), sunătoare (*Hypericum perforatum*) - un remediu din plante pentru depresie, bupropionă (antidepresiv sau ajutor pentru renunțarea la fumat), cinacalcet (pentru tratamentul tulburărilor glandelor paratiroide), terbinafină (utilizată în tratarea infecțiilor fungice), metformină, repaglinidă (utilizate pentru tratarea diabetului), docetaxel, irinotecan (utilizate în tratarea cancerului), cisapridă (utilizată în tratarea refluxului gastric), pimozidă (utilizată pentru tratarea unor tulburări mintale), halofantrină (pentru tratarea malariei), efavirenz (medicament antiviral pentru tratamentul infecției cu HIV), morfină, paracetamol (utilizate pentru tratarea durerii), dabigatran (utilizat pentru tratarea problemelor venoase), warfarină (utilizată pentru tratarea bolilor cardiace), probenecid (utilizat pentru tratarea gutei și a artritei gutoase). Pitolisant poate fi utilizat împreună cu modafinil sau oxibat de sodiu.

Wakix poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și trebuie folosită o metodă alternativă de contracepție eficace (vezi pct. „Sarcina”).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Wakix nu trebuie să fie utilizat în timpul sarcinii decât la indicația medicului dumneavoastră. Nu există suficiente informații disponibile pentru a ști dacă există vreun risc specific asociat cu utilizarea Wakix în timpul sarcinii. Dacă sunteți femeie, trebuie să utilizați un contraceptiv în timpul tratamentului cu Wakix și cel puțin până la 21 zile după întreruperea tratamentului. Deoarece Wakix poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale, trebuie folosită o metodă alternativă de contracepție eficace.

Alăptarea

La animale, Wakix se excretă în lapte. Pacienții care iau Wakix trebuie să întrerupă alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să manifestați prudență în activități care necesită atenție precum conducerea unui vehicul sau folosirea de utilaje. Dacă nu sunteți sigur(ă) dacă starea dumneavoastră are un efect negativ asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule, adresați-vă medicului dumneavoastră.

3. Cum să luați Wakix

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Tratamentul se începe în mod normal cu o doză de 9 mg o dată pe zi și se crește treptat pe parcursul a trei săptămâni, până la doza cea mai adecvată. Medicul dumneavoastră vă poate crește sau reduce doza în orice moment, în funcție de acțiunea medicamentului asupra dumneavoastră și de tolerabilitatea dumneavoastră la acesta.

Este posibil să simțiți efectul benefic al medicamentului numai după câteva zile, iar efectul benefic maxim este simțit de regulă după câteva săptămâni.

Nu modificați dozele de Wakix din proprie inițiativă. Orice modificare a dozajului trebuie să fie prescrisă și monitorizată de către medicul dumneavoastră.

Pentru o doză de 4,5 mg, luați un comprimat de 4,5 mg.

Pentru o doză de 9 mg, luați două comprimate de 4,5 mg.

Pentru o doză de 18 mg, luați un comprimat de 18 mg.

Pentru o doză de 36 mg, luați două comprimate de 18 mg.

Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani

Tratamentul se începe în mod normal cu o doză de 4,5 mg, administrată o dată pe zi și se crește treptat pe parcursul a trei săptămâni, până la doza cea mai adecvată (vezi mai sus).

Dacă greutatea dumneavoastră este mai mică de 40 kg, nu trebuie să luați mai mult de 18 mg pe zi.

Luați Wakix o dată pe zi pe cale orală, dimineața la micul dejun.

Nu luați o doză de Wakix după-amiaza, deoarece este posibil să aveți tulburări de somn.

Dacă luați mai mult Wakix decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Wakix, contactați cea mai apropiată secție de urgență a unui spital sau adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să prezentați cefalee, dureri gastrice, grețuri sau iritabilitate. De asemenea, este posibil să aveți tulburări de somn. Luați cu dumneavoastră acest prospect și comprimatele rămase.

Dacă uitați să luați Wakix

Dacă ați uitat să vă luați medicamentul, luați doza următoare la momentul obișnuit, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă întrerupeți administrarea Wakix

Trebuie să continuați să luați Wakix pe perioada prescrisă de către medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți brusc administrarea Wakix din proprie inițiativă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicul dumneavoastră.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Tulburări de somn, stare de anxietate, stare de iritabilitate, stare depresivă, probleme cu somnul
- Durere de cap, senzație de „rotire” (vertij), pierdere a echilibrului, tremor
- Greață, vărsături, indigestie
- Oboseală (epuizare)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Transpirație
- Poftă de mâncare scăzută sau crescută
- Edem
- Stare de agitație, nervozitate, vederea sau auzirea unor lucruri care nu există
- Emoții schimbătoare
- Visuri anormale
- Stare tensionată
- Dificultate de adormire la începutul nopții sau în mijlocul nopții sau la sfârșitul nopții, dificultate de menținere a somnului, somnolență excesivă, somnolență
- Stare de indiferență, cu lipsa emoțiilor
- Coșmaruri
- Senzație de agitație și imposibilitate de a sta liniștit
- Reacție de panică
- Gânduri suicidare
- Interes sexual modificat sau crescut
- Episod brusc și tranzitoriu de slăbiciune musculară, spasme musculare incontrolabile sau mișcare incontrolabilă a unui picior
- Tulburare de atenție
- Migrenă
- Epilepsie
- Slăbiciune
- Tulburări de mișcare, mișcări lente ale corpului
- Senzație de furnicături, gâdilituri, înțepături sau arsuri la nivelul pielii
- Faze bruște și neprevăzute de mobilitate și imobilitate
- Senzație de nesiguranță
- Acuitate vizuală redusă, contracție anormală sau spasm al pleoapei

- Auzul unor sunete atunci când nu există un sunet extern
- Bătăi anormale ale inimii, bătăi ale inimii lente sau rapide, tensiune arterială mare sau mică, bufeuri
- Căscat
- Gură uscată
- Diaree, dureri abdominale, disconfort sau dureri de burtă (abdominale), constipație, arsuri în capul pieptului, dureri gastrice și disconfort, gastrită, aciditate excesivă la nivelul tractului gastrointestinal
- Mâncărime, afecțiuni ale pielii la nivelul feței, nasul și obraji fiind neobișnuit de roșii, transpirație excesivă
- Dureri articulare, dureri la nivelul coloanei, rigiditate musculară, slăbiciune musculară, dureri musculare și osoase, dureri la nivelul degetelor de la picioare și de la mâini
- Urinare anormală
- Sângerare uterină neregulată
- Pierdere a puterii sau oboseală extremă, dureri la nivelul pieptului, stare generală de rău, edem
- Creștere a greutateii, scădere a greutateii, înregistrare anormală a inimii (EKG), valori anormale ale sângelui în ceea ce privește funcția hepatică.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 1000):

- Pierdere a poftei de mâncare, poftă de mâncare crescută
- Comportament anormal, stare confuzională, stare depresivă, excitabilitate, senzații de disconfort emoțional și mintal, vederea sau auzirea unor lucruri care nu există cu adevărat în somn
- Pierdere a conștienței, durere de cap tensiogenă, tulburări de memorie, calitate scăzută a somnului
- Disconfort abdominal, dificultate sau durere la înghițire, flatulență, inflamație la nivelul tractului digestiv
- Infecție la nivelul pielii, sensibilitate neobișnuit de mare la lumina soarelui
- Dureri la nivelul cefei, dureri la nivelul pieptului
- Avort spontan
- Dureri, transpirații nocturne, senzație de oprimare
- Concentrație crescută a enzimei creatinofosfokinază în sânge, stare fizică generală anormală, modificare a înregistrării activității electrice a inimii (EKG)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Wakix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Wakix

Substanța activă este pitolisant.

Wakix 4,5 mg comprimat

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 4,45 mg.

Wakix 18 mg comprimat

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă tip A, talc, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, alcool polivinilic, dioxid de titan (E 171), macrogol 3350.

Cum arată Wakix și conținutul ambalajului

Wakix 4,5 mg se prezintă sub formă de comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 3,7 mm, inscripționat cu „5” pe una dintre fețe.

Wakix 18 mg se prezintă sub formă de comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 7,5 mm, inscripționat cu „20” pe una dintre fețe.

Wakix este disponibil într-un flacon cu 30 sau cu 90 comprimate.

Wakix 4,5 mg: disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon cu 30 de comprimate.

Wakix 18 mg: disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon cu 30 de comprimate sau ambalaje care conțin 1 flacon cu 90 de comprimate sau ambalaje multiple care conțin 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franța

Producător

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00370 672 12222
office@aoporphan.com

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00359 88 6666096
office@aoporphan.com

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00420 251 512 947
office@aoporphan.com

Danmark

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

Deutschland

Bioprojet Deutschland GmbH
030/3465 5460-0
info@bioprojet.de

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00370 672 12222
office@aoporphan.com

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0043 1 503 72 44
office@aoporphan.com

Irlanda

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

Ísland

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33

Luxembourg/Luxemburg

Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0036 1 319 2633
office@aoporphan.com

Malta

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

Nederland

Bioprojet Benelux N.V.
088 34 34 100
info@bioprojet.nl

Norge

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0043 1 503 72 44
office@aoporphan.com

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0048 22 542 81 80
office@aoporphan.com

Portugalia

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

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00407 303 522 42
office@aoporphan.com

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0043 1 503 72 44
office@aoporphan.com

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00421 902 566 333

contact@bioprojet.com

Italia

Bioprojet Italia srl
+39 02 84254830
info@bioprojet.it

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00370 672 12222
office@aoporphan.com

office@aoporphan.com

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

Sverige

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

United Kingdom (Norther Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.