

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé

Wakix 18 mg, comprimé pelliculé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

Wakix 18 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face.

Wakix 18 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

Wakix est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie (voir aussi rubrique 5.1).

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des troubles du sommeil.

#### Posologie

##### Adultes

Wakix doit être utilisé à la dose efficace la plus faible, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient. La dose thérapeutique optimale doit être atteinte par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour :

- 1ère semaine : Une posologie initiale de 9 mg (2 comprimés à 4,5 mg) par jour.
- 2ème semaine : la posologie peut être augmentée à 18 mg (1 comprimé à 18 mg) par jour ou diminuée à 4,5 mg (1 comprimé à 4,5 mg) par jour.
- 3ème semaine : la posologie peut être augmentée à 36 mg (2 comprimés à 18 mg) par jour.

A tout moment, la dose peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner et avant midi.

#### *Maintien de l'efficacité*

Les données d'efficacité à long terme étant limitées (voir rubrique 5.1), le maintien de l'efficacité du traitement doit être évalué régulièrement par le médecin.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. Par conséquent, des adaptations de la dose peuvent être nécessaires en fonction du statut de la fonction rénale et hépatique de ces patients.

##### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 18 mg.

##### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), deux semaines après l'instauration du traitement, la dose quotidienne peut être augmentée sans excéder une dose maximale de 18 mg (voir rubrique 5.2).

Pitolisant est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 4.3).

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère.

##### *Population pédiatrique*

Wakix doit être utilisé à la dose optimale, en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, selon un schéma d'augmentation de la dose par palier, sans dépasser la dose de 36 mg/jour (18 mg/jour chez l'enfant de moins de 40 kg).

- Semaine 1 : posologie initiale de 4,5 mg (un comprimé à 4,5 mg) par jour.
- Semaine 2 : la posologie peut être augmentée à 9 mg (deux comprimés à 4,5 mg) par jour.
- Semaine 3 : la posologie peut être augmentée à 18 mg (un comprimé à 18 mg) par jour.
- Semaine 4 : chez les enfants pesant 40 kg et plus, la posologie peut être augmentée à 36 mg (deux comprimés à 18 mg) par jour.

A tout moment, la posologie peut être diminuée (jusqu'à 4,5 mg par jour) ou augmentée (jusqu'à 36 mg par jour chez l'enfant de 40 kg et plus ou 18 mg par jour chez l'enfant de moins de 40 kg) selon l'évaluation du médecin et la réponse du patient.

La posologie quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin au cours du petit-déjeuner.

##### *Métaboliseurs lents*

Par rapport aux métaboliseurs normaux de CYP2D6, on observe chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 une plus grande exposition systémique (jusqu'à 3 fois). Le schéma de titration par palier devra tenir compte de cette exposition plus élevée.

#### Mode d'administration

Voie orale.

#### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Affections psychiatriques

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou une dépression sévère avec un risque d'idées suicidaires. Des cas d'idées suicidaires ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents psychiatriques traités par le pitolisant.

##### Insuffisance rénale ou hépatique

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), et la posologie doit être adaptée conformément à la rubrique 4.2.

##### Affections gastro-intestinales

Des cas de troubles gastriques ont été rapportés avec le pitolisant, par conséquent, il doit être administré avec prudence chez les patients présentant des troubles gastriques liés à l'hyperacidité (voir rubrique 4.8) ou en cas de co-administration avec des médicaments irritants gastriques tels que les corticostéroïdes ou AINS.

##### Troubles de la nutrition

Le pitolisant doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'obésité sévère ou d'anorexie sévère (voir rubrique 4.8). En cas de changement de poids significatif, le traitement doit être réévalué par le médecin.

##### Troubles cardiaques

Dans deux études spécifiques, des doses de pitolisant supra-thérapeutiques (3 à 6 fois la dose thérapeutique, c'est-à-dire de 108 mg à 216 mg) ont produit une prolongation légère à modérée de l'intervalle QTc (10-13 ms). Dans les essais cliniques, aucun signal particulier de sécurité cardiaque n'a été identifié aux doses thérapeutiques de pitolisant. Néanmoins, les patients souffrant de maladie cardiaque, traités avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT ou pouvant augmenter le risque de troubles de la repolarisation, ou traités avec des médicaments augmentant de manière significative la  $C_{max}$  et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant (voir rubrique 4.5) ou les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.4) doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.5).

##### Épilepsie

Des convulsions ont été rapportées à des doses élevées dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). Dans les essais cliniques, un cas d'aggravation d'épilepsie a été rapporté chez un patient épileptique. Il convient d'être prudent chez les patients souffrant d'épilepsie sévère.

##### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la patiente utilise des contraceptifs hormonaux (voir rubriques 4.5 et 4.6).

##### Interaction avec d'autres médicaments

L'association du pitolisant avec les substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée (voir rubrique 4.5).

#### Effet rebond

Aucun effet rebond n'a été observé au cours des études cliniques. Cependant, l'arrêt du traitement doit être surveillé.

#### Abus

Les données cliniques (étude spécifique du potentiel d'abus chez l'adulte à des doses de 36 à 216 mg, et effets indésirables liés à l'abus observés dans les études de phase 3) ont montré un potentiel d'abus faible ou nul pour le pitolisant.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (par exemple imipramine, clomipramine ou mirtazapine) peuvent modifier l'efficacité du pitolisant car ils possèdent des propriétés antagonistes du récepteur de l'histamine H1 et peuvent annuler l'effet de l'histamine endogène libérée dans le cerveau sous l'effet du traitement par le pitolisant.

#### Antihistaminiques

Les antihistaminiques (antagonistes du récepteur H1) qui traversent la barrière hémato-encéphalique (par exemple maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine, mépyramine et doxylamine) peuvent altérer l'efficacité du pitolisant.

#### Médicaments allongeant l'intervalle QT ou connus pour augmenter le risque de troubles de la repolarisation

L'association avec le pitolisant doit être faite sous une surveillance étroite (voir rubrique 4.4).

#### Interactions pharmacocinétiques

##### *Médicaments affectant le métabolisme du pitolisant*

##### **- Inducteurs d'enzyme**

L'administration concomitante de doses répétées de rifampicine diminue de manière significative la  $C_{max}$  moyenne et l'ASC (aire sous la courbe) du pitolisant d'environ 39% et 50%, respectivement. Par conséquent, l'administration concomitante de pitolisant avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) doit être faite avec prudence. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) ayant un effet inducteur puissant du CYP3A4, il convient d'être prudent lorsqu'il est associé au pitolisant. Une surveillance clinique doit être mise en place lorsque les deux substances actives sont associées avec éventuellement un ajustement de la posologie pendant l'association et une semaine après le traitement par l'inducteur.

Dans une étude clinique à doses répétées, l'association du pitolisant avec le probenecid a diminué l'AUC du pitolisant d'environ 34%.

##### **- Inhibiteurs du cytochrome CYP2D6**

La co-administration du pitolisant avec la paroxétine augmente de manière significative la  $C_{max}$  moyenne et l'ASC<sub>0-72h</sub> du pitolisant d'environ 47% et 105%, respectivement. Compte tenu du doublement de l'exposition au pitolisant, son administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple paroxétine, fluoxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet) doit être faite avec prudence. Un ajustement de la posologie pendant l'association pourra éventuellement être envisagé.

### *Médicaments dont le métabolisme peut être affecté par le pitolisant*

#### - Substrats des CYP3A4 et CYP2B6

Selon les données *in vitro*, le pitolisant et ses principaux métabolites peuvent induire les cytochromes CYP3A4 et CYP2B6 aux concentrations thérapeutiques, et par extrapolation les CYP2C, UGTs et glycoprotéines P. Aucune donnée clinique sur l'ampleur de cette interaction n'est disponible. Par conséquent, l'association du pitolisant avec des médicaments substrats du CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, immunosuppresseurs, docétaxel, inhibiteurs de kinases, cisapride, pimozide, halofantrine) doit être évitée (voir rubrique 4.4). La prudence est de rigueur lors de l'association avec d'autres substrats du CYP3A4, du CYP2B6 (par exemple éfavirenz, bupropion), CYP2C (par exemple répaglinide, phénytoïne, warfarine), glycoprotéines P (par exemple dabigatran, digoxine) et UGT (par exemple morphine, paracétamol, irinotécan) et une surveillance clinique de leur efficacité sera mise en place.

L'association du pitolisant avec les contraceptifs oraux devra être évitée et une autre méthode de contraception fiable sera utilisée.

#### - Substrats de l'OCT1

Le pitolisant a montré une inhibition supérieure à 50% envers l'OCT1 (transporteurs de cations organiques 1) à 1,33  $\mu\text{M}$ , la concentration inhibitrice  $\text{CI}_{50}$  extrapolée du pitolisant est de 0,795  $\mu\text{M}$ .

Même si la pertinence clinique de cet effet n'est pas démontrée, la prudence est recommandée lorsque le pitolisant est administré avec un substrat de l'OCT1 (par exemple, metformine (biguanides)) (voir rubrique 5.2).

L'association du pitolisant avec le modafinil et l'oxybate de sodium, les traitements usuels de la narcolepsie, a été évaluée chez des volontaires sains, aux doses thérapeutiques. Aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique cliniquement significative n'a été mise en évidence soit avec le modafinil ou avec l'oxybate de sodium.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (sur la base de la demi-vie du pitolisant et de ses métabolites). Le pitolisant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée si la femme utilise des contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

### Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation du pitolisant chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, y compris une tératogénicité. Chez le rat, le pitolisant et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire (voir rubrique 5.3).

Le pitolisant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel est supérieur aux risques pour le fœtus.

### Allaitement

Une étude animale a montré que le pitolisant et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait. Par conséquent, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement avec le pitolisant (voir rubrique 4.3).

### Fertilité

Une étude sur des animaux a montré des effets sur les paramètres du sperme, sans impact significatif sur la reproduction chez les mâles et une diminution du pourcentage de fœtus vivants chez les femelles traitées (voir rubrique 5.3).

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le pitolisant a une influence mineure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Les patients présentant une somnolence anormale recevant du pitolisant doivent être avertis que leur niveau de veille peut ne pas redevenir normal. Chez les patients présentant une somnolence excessive, y compris les patients prenant du pitolisant, il convient de réévaluer périodiquement le niveau de somnolence et le cas échéant, de recommander aux patients d'éviter de conduire ou d'effectuer d'autres activités potentiellement dangereuses.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec le pitolisant chez les patients adultes sont les suivants : insomnie (8,4 %), céphalées (7,7 %), nausées (4,8 %), anxiété (2,1 %), irritabilité (1,8 %), sensations vertigineuses (1,4 %), dépression (1,3 %), tremblements (1,2 %), troubles du sommeil (1,1 %), fatigue (1,1 %), vomissements (1,0 %), vertiges (1,0 %) dyspepsie (1,0 %), augmentation du poids (0,9 %), douleur abdominale haute (0,9 %). Les effets indésirables les plus graves rapportés avec le pitolisant sont une diminution anormale du poids (0,09 %) et un avortement spontané (0,09 %).

##### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été reportés lors des essais cliniques conduits avec le pitolisant dans la narcolepsie et autres indications. Ils sont listés selon les termes préférentiels MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

<b><u>Classe de systèmes d'organes MedDRA</u></b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit Augmentation de l'appétit Rétention d'eau	Anorexie Hyperphagie Troubles de l'appétit
Affections psychiatriques	Insomnie Anxiété Irritabilité Dépression Troubles du sommeil	Agitation Hallucinations Hallucinations visuelles, auditives Labilité émotionnelle Rêves anormaux Dyssomnie Insomnie de maintien Insomnie initiale Insomnie terminale Nervosité Tension Apathie Cauchemar Impatience	Comportement anormal Etat confusionnel Humeur dépressive Excitabilité Pensées obsessionnelles Dysphorie Hallucinations hypnopompiques Symptôme dépressif Hallucinations hypnagogiques Déficience mentale

		Crise d'angoisse Diminution de la libido Augmentation de la libido Idées suicidaires	
Affections du système nerveux	Céphalées Vertiges Tremblements	Dyskinésie Trouble de l'équilibre Cataplexie Troubles de l'attention Dystonie Phénomène on/off Hypersomnie Migraine Hyperactivité psychomotrice Syndrome des jambes sans repos Somnolence Epilepsie Bradykinésie Paresthésie	Perte de conscience Céphalée de tension Troubles de la mémoire Mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires		Diminution de l'acuité visuelle Blépharospasme	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Acouphènes	
Affections cardiaques		Extrasystoles Bradycardie	
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension Bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bâillements	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Dyspepsie	Bouche sèche Douleur abdominale Diarrhée Gêne abdominale Douleur abdominale haute Constipation Reflux gastro-œsophagien Gastrite Douleurs gastro-intestinales Hyperacidité Paresthésie orale Douleurs stomacales	Distension abdominale Dysphagie Flatulence Odynophagie Entérocolite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Prurit Éruption Hyperhydrose Transpiration	Éruption cutanée toxique Photosensibilité



Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Dorsalgies Rigidité musculaire Faiblesse musculaire Douleurs musculo-squelettiques Myalgies Douleurs aux extrémités	Douleur dans le cou Douleur thoracique musculo-squelettique
Affections rénales et urinaires		Pollakiurie	
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			Avortement spontané
Affections des organes de reproduction et du sein		Métrorragies	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Asthénie Douleur dans la poitrine Sensation anormale Malaise Œdème Œdème périphérique	Douleur Sueurs nocturnes Sensation d'oppression
Investigations		Augmentation du poids corporel Diminution du poids corporel Augmentation des enzymes hépatiques Prolongation de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme Augmentation de la fréquence cardiaque Augmentation des gamma GT	Augmentation de la créatine phosphokinase Anomalie de l'état général Troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme Inversion de l'onde T sur l'électrocardiogramme

### Description de certains effets indésirables

#### *Céphalée et insomnie*

Au cours des études cliniques, des épisodes de maux de tête et d'insomnie ont été rapportés (7,7 % et 8,4 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Si les symptômes persistent, une diminution de la dose quotidienne ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

#### *Troubles gastriques*

Des troubles gastriques, causés par l'hyperacidité, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 3,5 % des patients recevant du pitolisant. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Si ces effets persistent, un traitement correctif avec un inhibiteur de la pompe à protons peut être initié.

#### *Population pédiatrique (6 à 17 ans)*

La population pédiatrique a été étudiée dans un essai multicentrique randomisé en double aveugle contre placebo ; un total de 73 enfants et adolescents atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie ont été traités par pitolisant pendant 8 semaines.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants et les adolescents étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment rapportés dans cette population étaient céphalées (11 %), insomnie (5,5 %), hypertension (2,7 %).

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9. Surdosage**

### Symptômes

Les symptômes d'un surdosage en Wakix peuvent comporter des céphalées, une insomnie, une irritabilité, des nausées et des douleurs abdominales.

### Prise en charge

En cas de surdosage, il est recommandé d'hospitaliser le patient et de surveiller ses fonctions vitales. Aucun antidote spécifique n'a été identifié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC: N7XX11.

#### Mécanisme d'action

Le pitolisant est un antagoniste/agoniste inverse puissant, actif par voie orale du récepteur H3 de l'histamine. En bloquant ces récepteurs, il renforce l'activité des neurones histaminergiques cérébraux, un système d'éveil majeur dont les projections s'étendent sur l'ensemble du cerveau. Le pitolisant module également divers systèmes de neurotransmetteurs, augmentant la libération d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine dans le cerveau, sans toutefois augmenter la libération de dopamine dans le complexe striatal dont le noyau accumbens.

#### Effets pharmacodynamiques

Chez des patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie, les mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille (par exemple Test de Maintien d'Eveil (MWT= Maintenance of Wakefulness Test)) et tâche d'attention soutenue (SART)) ont montré que le pitolisant améliore le niveau et la durée de l'état d'éveil et de la vigilance diurne.

#### Efficacité et sécurité clinique

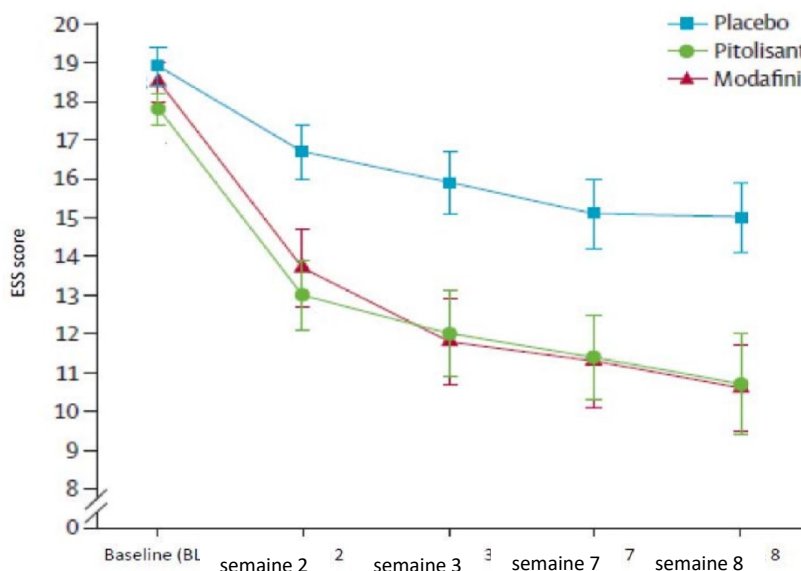
##### **Population adulte**

La narcolepsie (avec ou sans cataplexie) est une maladie chronique. L'efficacité du pitolisant jusqu'à 36 mg par jour dans le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie a été démontrée dans 2 études principales, multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo et en groupes parallèles, d'une durée de 8 semaines (Harmony I et Harmony CTP). Harmony Ibis, étude avec un schéma similaire, a été conduite à une dose allant jusqu'à 18 mg par jour. Des données de sécurité à long terme du pitolisant dans cette indication sont disponibles dans l'étude à long terme en ouvert HARMONY III.

La première étude pivot (Harmony I), randomisée, en double aveugle, versus placebo et modafinil (400 mg/jour), en groupes parallèles avec adaptation flexible de la dose, a été menée chez 94 patients (31 traités par pitolisant, 30 par placebo et 33 par modafinil). Le traitement a été instauré à 9 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 18 mg ou 36 mg une fois par jour par intervalles d'une semaine. La dose de 36 mg une fois par jour a été atteinte chez la plupart des patients (60 %). Le critère

principal était l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale), qui mesure la somnolence diurne excessive. Les résultats ont été significativement supérieurs dans le groupe pitolisant que dans le groupe placebo (différence moyenne : -3,33 ; IC95% [-5,83 à -0,83] ;  $p < 0,05$ ) mais n'étaient pas significativement différents de ceux observés dans le groupe traité par le modafinil (différence moyenne : 0,12 ; IC95% [-2,5 à 2,7]). L'effet éveillant a été établi avec des valeurs similaires pour les deux médicaments actifs (Figure 1).

**Figure 1 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) de l'inclusion dans l'étude à la semaine 8 (jour 56) lors de l'étude Harmony I**



Ces résultats sur l'ESS ont été confirmés par deux tests de laboratoire de maintien de l'éveil et de l'attention (Test de maintien de l'éveil (MWT : Maintenance of Wakefulness Test) ( $p = 0,044$ ) et Tâche de maintien de l'attention à une réponse (SART : Sustained Attention to Response Task) ( $p = 0,053$ , presque mais non significatif)).

La fréquence des attaques de cataplexie chez les patients présentant ce symptôme a été diminuée de manière significative ( $p = 0,034$ ) avec le pitolisant (-65%) par rapport au placebo (-10%). Le taux journalier de cataplexies (moyenne géométrique) était de 0,52 au début et de 0,18 à la dernière visite dans le groupe pitolisant et de 0,43 au début et de 0,39 à la dernière visite dans le groupe placebo, avec un risque relatif  $rR = 0,38$  [0,16 ; 0,93] ( $p = 0,034$ ).

La deuxième étude pivot (Harmony Ibis) a inclus 165 patients (67 traités par pitolisant, 33 par placebo et 65 par modafinil). Le schéma de l'étude était similaire à celui de l'étude Harmony I, exceptée la dose maximale de pitolisant, atteinte par 75% des patients, qui était de 18 mg une fois par jour au lieu de 36 mg pour l'étude Harmony I. Suite à un déséquilibre important, modifiant la comparaison des résultats avec ou sans ré-allocation des sites, l'approche la plus conservatrice a montré une diminution non significative du score ESS avec le pitolisant par rapport au placebo (placebo - pitolisant = -1.94 avec  $p = 0,065$ ). Les résultats des taux de cataplexie à 18 mg une fois par jour ne sont pas cohérents avec ceux de la première étude pivot (36 mg une fois par jour).

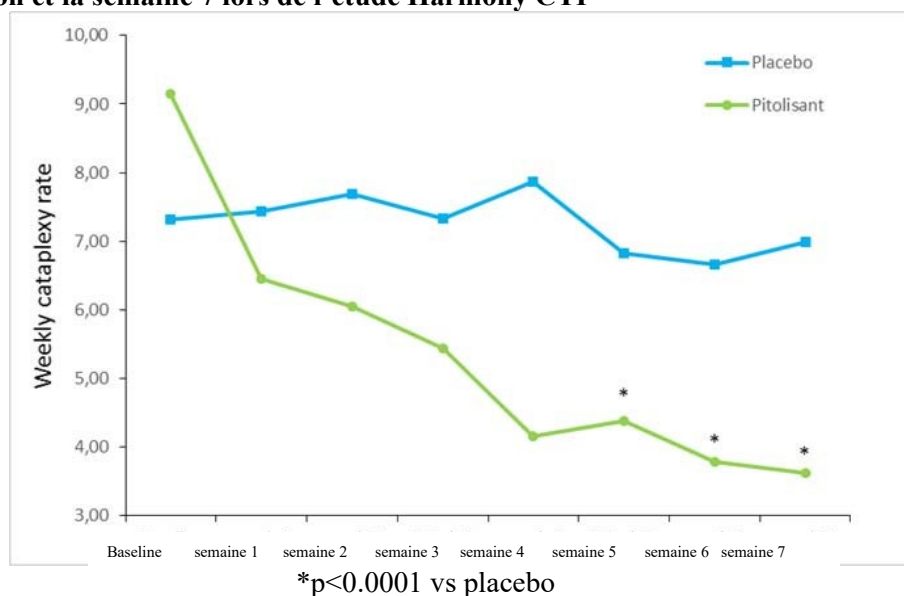
L'amélioration des deux tests objectifs d'éveil et d'attention, MWT et SART, avec le pitolisant était significative par rapport au placebo ( $p = 0,009$  et  $p = 0,002$ , respectivement) et non significative par rapport au modafinil ( $p = 0,713$  et  $p = 0,294$ , respectivement).

Harmony CTP, une étude en double aveugle, randomisée, en groupes parallèles, pitolisant versus placebo, a été conçue pour établir l'efficacité du pitolisant chez les patients narcoleptiques avec une haute fréquence de cataplexies. Le critère principal d'efficacité était le changement du nombre moyen d'attaques de cataplexie par semaine entre les 2 semaines d'inclusion et les 4 semaines de la période de traitement stable à la fin de l'étude. 105 patients narcoleptiques avec une fréquence initiale élevée de cataplexies hebdomadaires ont été inclus (54 patients traités avec pitolisant et 51 avec placebo). Le traitement a été instauré à la dose de 4,5 mg

une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 9 mg, 18 mg ou 36 mg une fois par jour, par palier d'une semaine. La plupart des patients (65%) ont atteint la dose de 36 mg une fois par jour.

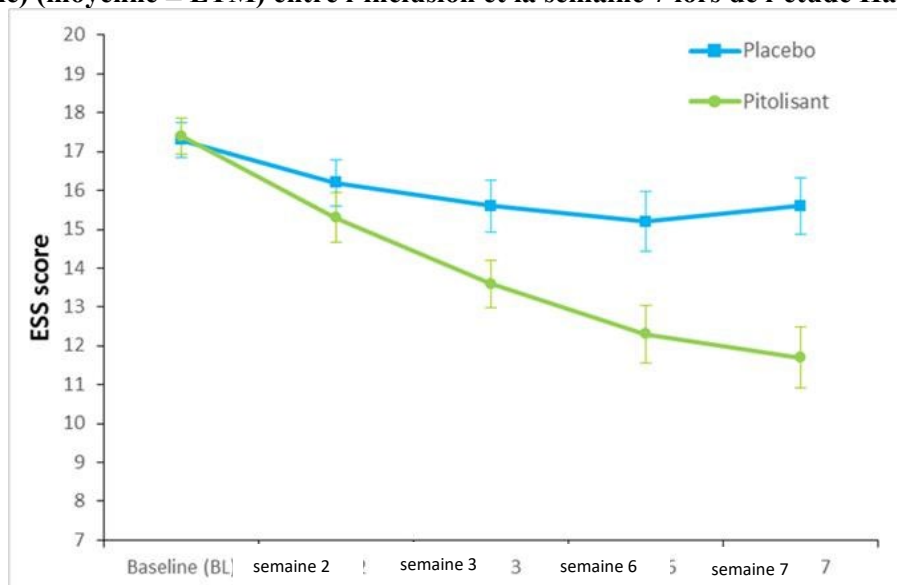
D'après le critère principal d'efficacité, taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie, les résultats avec pitolisant étaient significativement supérieurs à ceux du groupe placebo ( $p < 0,0001$ ), avec une diminution progressive de 64% entre le début et la fin du traitement (Figure 2). A l'inclusion, la moyenne géométrique des taux hebdomadaires des épisodes de cataplexie était de 7,31 (médiane=6,5 [4,5; 12]) et 9,15 (médiane=8,5 [5,5; 15,5]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement. Au cours de la période stable (jusqu'à la fin du traitement), la moyenne géométrique a diminué pour atteindre 6,79 (médiane=6 [3; 15]) et 3,28 (médiane=3 [1,3; 6]) dans les groupes placebo et pitolisant respectivement, chez les patients ayant eu au moins un épisode de cataplexie. Le taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie observé dans le groupe pitolisant était environ la moitié de celui observé dans le groupe placebo : l'effet de taille du pitolisant par rapport au placebo est résumé par le rapport rR (Pt / Pb),  $rR = 0,512$ ; IC95% [0,435 à 0,603];  $p < 0,0001$ . La taille de l'effet du pitolisant par rapport au placebo basé sur un modèle de taux hebdomadaire d'épisodes de cataplexie basé sur une méthode BOCF (baseline observation carried forward) avec le centre comme effet fixe était de 0,581 ; IC95% [0,493 à 0,686] ;  $p < 0,0001$ .

**Figure 2 : Modification du taux hebdomadaire des épisodes de cataplexie (moyenne géométrique) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP**



L'effet du pitolisant sur la somnolence diurne excessive a également été évalué dans cette population en utilisant le score ESS. Dans le groupe pitolisant, l'ESS a diminué de façon significative entre le début et la fin du traitement par rapport au placebo avec une variation moyenne observée de  $-1,9 \pm 4,3$  et  $-5,4 \pm 4,3$  (moyenne  $\pm$  écart-type) pour le placebo et le pitolisant respectivement ( $p < 0,0001$ ) (Figure 3). Cet effet sur la somnolence diurne excessive a été confirmé par les résultats du test de maintien de l'éveil (MWT). La moyenne géométrique des ratios ( $MWT_{Final} / MWT_{Baseline}$ ) était de 1,8 (IC95% 1,19 - 2,71,  $p = 0,005$ ). La valeur du MWT dans le groupe pitolisant était 80% plus élevée que dans le groupe placebo.

**Figure 3 : Modification du score moyen sur l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS : Epworth Sleepiness Scale) (moyenne  $\pm$  ETM) entre l'inclusion et la semaine 7 lors de l'étude Harmony CTP**



L'étude de phase III à long terme en ouvert (HARMONY III) a évalué la sécurité à long terme du pitolisant chez des patients souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) sur 12 mois et avec une période d'extension jusqu'à 5 ans. 102 patients narcoleptiques avec ou sans cataplexie ont été inclus dans la période de suivi de 12 mois. 68 patients ont terminé la première période de 12 mois. 45, 38, 34 et 14 patients ont terminé les périodes de suivi de 2, 3, 4 et 5 ans, respectivement.

La dose maximale reçue pendant l'étude était de 36 mg / jour chez 85% des patients. Après 12 mois de traitement, les améliorations de la somnolence diurne excessive évaluées par le score ESS des patients restants sont de la même ampleur que celles observées dans les autres essais menés chez les patients narcoleptiques. La diminution du score ESS moyen (SD) était de -3,62 (4,63) après 1 an.

Après 12 mois de traitement avec le pitolisant, la fréquence des symptômes tels que attaques de sommeil, paralysies du sommeil, cataplexies et hallucinations a été améliorée.

Aucun problème majeur de sécurité n'a été identifié. Les résultats de sécurité observés étaient similaires à ceux rapportés dans les essais précédents où le pitolisant était administré à 36 mg une fois par jour pendant 3 mois seulement.

### Population pédiatrique

L'efficacité du pitolisant à des posologies allant jusqu'à 36 mg une fois par jour pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans a été étudiée dans une étude de 8 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, en groupes parallèles. 110 patients ont été randomisés (72 patients dans le groupe pitolisant, 38 dans le groupe placebo). Le traitement a été initié à 4,5 mg une fois par jour et a été augmenté, selon l'efficacité et la tolérance, à 18 mg ou 36 mg une fois par jour par intervalle d'une semaine. Les patients pesant moins de 40 kg sont restés à une posologie maximale de 18 mg. La majorité des patients (60 %) ont atteint la posologie de 36 mg une fois par jour. 35 patients (31,8 %) étaient âgés de 6 à 11 ans et 75 patients (68,2 %) étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. Pour évaluer l'efficacité du pitolisant sur la somnolence diurne excessive et la cataplexie, le score total de l'échelle de narcolepsie d'Ullanlinna (UNS) a été utilisé comme critère d'efficacité principal, évalué par le changement entre l'inclusion et la fin de la période en double aveugle. L'estimation de la différence des moyennes des MC (moindres carrés) (ES) [IC à 95 %] de l'UNS entre les groupes de traitement (pitolisant moins placebo) était de -3,69 (1,37) [-6,38 ; -0,99],  $p=0,0073$ . Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'échelle pédiatrique de somnolence diurne (PDSS), le sous-score UNS de cataplexie et le taux hebdomadaire de cataplexie (WRC). L'estimation de la différence des moyennes des MC (SE) [IC à 95 %] du score total PDSS entre les groupes de traitement (pitolisant moins placebo) était de -3,41 (1,07) [-5,52 ; -1,31],  $p=0,0015$ . Dans le sous-groupe de patients narcoleptiques de type 1, qui n'avaient pas de niveau minimum de cataplexie requis à l'inclusion (N=61 dans le groupe pitolisant ; N=29 dans le groupe placebo), l'estimation de la différence des moyennes des MC (SE) [IC à 95 %] du sous-score de cataplexie entre les groupes de traitement (pitolisant moins placebo) était de -1,77 (0,78) [-3,29 ; -0,24],  $p=0,0229$  et le ratio entre le WRC

dans le groupe pitolisant et le WRC dans le groupe placebo, ajusté par rapport à l'inclusion, était en faveur du pitolisant (0,42 [IC à 95 % : 0,18 ; 1,01], p=0,0540).

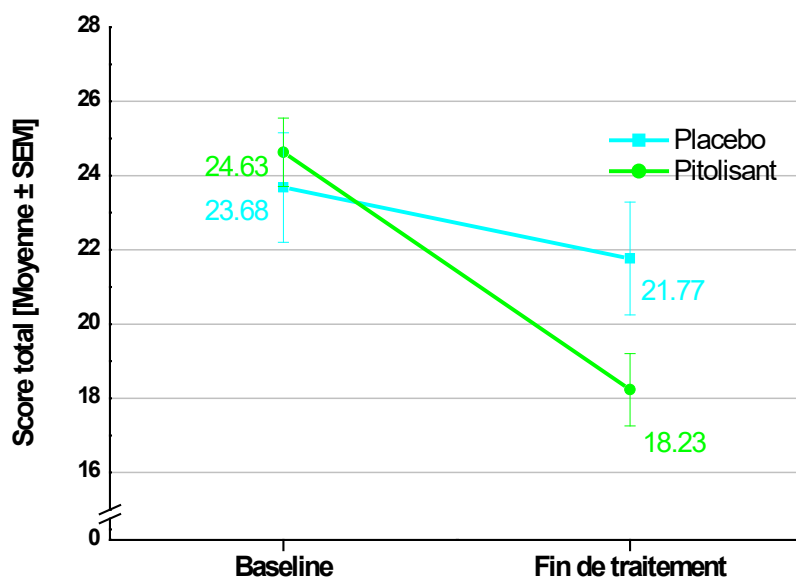
**Tableau 1: Résumé des résultats d'efficacité après 8 semaines dans l'étude pédiatrique de phase 3**

	<b>Placebo (n= 38)</b>	<b>Pitolisant (n= 72)</b>
<b>Echelle Ullanlinna de Narcolepsie (UNS)</b>		
<i>Score total</i>		
Moyenne à l'inclusion (DS)	23.68 (9.08)	24.63 (7.80)
Moyenne à la fin du traitement (DS)	21.77 (9.25)	18.23 (8.14)
Moyenne des MC (ES) – changement par rapport à l'inclusion	-2.60 (1.35)	-6.29 (1.14)
Estimation (IC à 95%)		-3.69 (-6.38; -0.99)
Valeur de p		0.0073
<b>Score pédiatrique de somnolence diurne (PDSS)</b>		
Moyenne à l'inclusion (DS)	20.00 (3.49)	20.16 (3.64)
Moyenne à la fin du traitement (DS)	17.96 (5.60)	14.57 (5.37)
Moyenne des MC (ES) – changement par rapport à l'inclusion	-2.11 (0.89)	-5.53 (0.66)
Estimation (IC à 95%)		-3.41 (-5.52; -1.31)
Valeur de p		0.0015
	<b>Placebo (n= 29)</b>	<b>Pitolisant (n= 61)</b>
<b>UNS-Sous-score de cataplexie*</b>		
Moyenne à l'inclusion (DS)	9.03 (4.33)	8.93 (3.96)
Moyenne à la fin du traitement (DS)	8.07 (4.62)	6.02 (4.00)
Moyenne des MC (ES) – changement par rapport à l'inclusion	-1.12 (0.64)	-2.88 (0.44)
Estimation (IC à 95%)		-1.77 (-3.29; -0.24)
Valeur de p		0.0229
<b>Taux hebdomadaire de cataplexie* (WRC)</b>		
Moyenne à l'inclusion (DS)	13.44 (26.92)	8.63 (17.73)
Moyenne des MC (ES)	5.05 (0.37)	2.14 (0.27)
Estimation (IC à 95%)		0.42 (0.18; 1.01)
Valeur de p		0.0540

DS : déviation standard ; MC : moindres carrés ; ES : erreur standard ; IC : intervalle de confiance

\*mesuré uniquement chez les patients avec narcolepsie de type I

**Figure 4** Evolution du score total moyen de l'échelle de narcolepsie Ullanlinna (moyenne  $\pm$  SEM) entre le début et la fin du traitement (analyse sur l'ensemble des données)



Baseline=[score V1 (J-14) + score V2 (J0)]/2

Fin de traitement=[score V6 (J49) + score V7 (J56)]/2

SEM = erreur standard de la moyenne

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition au pitolisant a été évaluée chez des volontaires sains lors d'études menées chez plus de 200 sujets qui ont reçu des doses de pitolisant par administration unique allant jusqu'à 216 mg et pendant des durées allant jusqu'à 28 jours.

### Absorption

Le pitolisant est rapidement absorbé, et sa concentration plasmatique atteint sa valeur maximale environ trois heures après l'administration.

### Distribution

Le pitolisant est fortement lié aux protéines sériques (> 90 %) et montre une distribution pratiquement égale entre les globules rouges et le plasma.

### Biotransformation

Le métabolisme du pitolisant chez l'homme est entièrement caractérisé. Les principaux métabolites non conjugués sont des dérivés hydroxylés dans plusieurs positions et des formes clivées de pitolisant conduisant à un métabolite acide carboxylique inactif majeur, présent dans l'urine et le sérum. Ils sont formés sous l'action des cytochromes CYP3A4 et CYP2D6. Plusieurs métabolites conjugués ont été identifiés, les principaux (inactifs) étant deux conjugués de glycine de métabolites acides du pitolisant et un conjugué glucuronide d'un métabolite cétone du pitolisant mono hydroxylé.

Sur des microsomes hépatiques, le pitolisant et ses principaux métabolites n'ont pas significativement inhibé l'activité des cytochromes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 et CYP3A4 et des isoformes des uridine diphospho-glucuronosyl transférase UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 et

UGT2B7 jusqu'à la concentration de 13,3  $\mu\text{M}$ , qui est considérablement plus élevée que celle atteinte avec une dose thérapeutique. Le pitolisant inhibe le CYP2D6 avec une puissance modérée ( $\text{CI}_{50} = 2,6 \mu\text{M}$ ).

Le pitolisant induit les cytochromes CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6 *in vitro*. Des interactions cliniquement pertinentes sont possibles avec les substrats des CYP3A4 et CYP2B6, et par extrapolation les substrats des UGT, CYP2C et glycoprotéine P (voir rubrique 4.5).

Des études *in vitro* montrent que le pitolisant n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-gp (glycoprotéine P) humaine et de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein). Le pitolisant n'est pas un substrat des OATP1B1 et OATP1B3. Le pitolisant n'est pas un inhibiteur important des OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, ou MATE2K à la concentration testée. Le pitolisant a montré une inhibition supérieure à 50% envers l'OCT1 (transporteurs de cations organiques 1) à 1,33  $\mu\text{M}$ , la concentration inhibitrice  $\text{CI}_{50}$  extrapolée du pitolisant est de 0,795  $\mu\text{M}$  (voir rubrique 4.5).

### Élimination

La demi-vie plasmatique du pitolisant est de 10 à 12 heures. Lors d'administrations répétées, l'état d'équilibre est atteint entre cinq et six jours, avec un doublement de la concentration sérique. La variabilité interindividuelle est relativement élevée, certains volontaires ont montré un profil d'exposition largement supérieur à la moyenne, sans problème de tolérance.

L'élimination est principalement urinaire (environ 63 %) sous la forme d'un métabolite inactif non conjugué (BP2.951) et d'un métabolite conjugué de glycine. 25 % de la dose sont excrétés dans l'air expiré et une petite fraction (< 3 %) est retrouvée dans les fèces, où la quantité de pitolisant ou de BP2.951 est négligeable.

### Linéarité/non-linéarité

Lorsque la dose de pitolisant est doublée de 27 à 54 mg, l' $\text{ASC}_{0-\infty}$  augmente d'un facteur d'environ 2,3.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Les paramètres pharmacocinétiques du pitolisant ne sont pas modifiés entre des patients âgés de 68 à 80 ans et des patients plus jeunes (18 à 45 ans). Une légère variation de la cinétique sans pertinence clinique a été observée au-delà de 80 ans. Les données disponibles chez les patients âgés sont limitées. En conséquence, la posologie devra être ajustée en fonction du statut de la fonction rénale et hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Insuffisance rénale*

Chez des patients insuffisants rénaux (stade 2 à 4 selon la classification internationale des maladies rénales chroniques, soit une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 89 ml/min), il a été observé une augmentation d'un facteur de 2,5 de la  $C_{\text{max}}$  et l'ASC sans aucun impact sur la demi-vie (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement différents entre des patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et des volontaires sains. La  $C_{\text{max}}$  et l'ASC ont augmenté d'un facteur d'environ 2,4 et la demi-vie a doublé chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique du pitolisant après administration répétée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique n'a pas encore été évaluée.

#### *Métaboliseurs lents du CYP2D6*

L'exposition au pitolisant était plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 après une dose unique et à l'état d'équilibre. La  $C_{\text{max}}$  et l' $\text{AUC}_{(0-\text{tau})}$  étaient environ 2,7 fois et 3,2 fois plus grand au jour 1 et 2,1 fois et 2,4 fois au jour 7. La demi-vie sérique du pitolisant était plus longue chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs normaux.

#### *Origine ethnique*



L'effet de l'origine ethnique sur le métabolisme du pitolisant n'a pas été évalué.

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique du pitolisant à la dose de 18 mg chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans atteints de narcolepsie a été étudiée dans un essai multicentrique à dose unique. Par comparaison à l'exposition chez les patients adultes, dans une analyse pharmacocinétique de population avec un modèle dépendant du poids corporel, l'exposition systémique au pitolisant à la dose de 18 mg estimée par la  $C_{\max}$  et l' $ASC_{0-10h}$  est environ 3 fois plus élevée chez les enfants de poids inférieur à 40 kg et 2 fois plus élevée chez les adolescents pesant plus de 40 kg, par rapport aux patients adultes. En conséquence, la titration de dose doit être initiée à la dose la plus faible de 4,5 mg et limitée à 18 mg chez les enfants pesant moins de 40 kg (section 4.2).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Au bout d'un mois chez la souris, six mois chez le rat et neuf mois chez le singe, la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) a été de respectivement 75, 30 et 12 mg/kg/jour p.o, procurant des marges de sécurité de respectivement 9, 1 et 0,4 comparativement à l'exposition au médicament à la dose thérapeutique chez l'homme. Chez le rat, des épisodes de convulsions transitoires réversibles sont survenus à  $T_{\max}$  et pourraient être imputables à un métabolite abondant chez cette espèce mais non chez l'homme. Chez le singe et aux plus fortes doses, des signes cliniques transitoires liés au système nerveux central, dont des vomissements, des tremblements et des convulsions ont été rapportés. Aux plus fortes doses, aucune modification histopathologique n'a été rapportée chez le singe, et les rats ont présenté des modifications histopathologiques limitées dans certains organes (foie, duodénum, thymus, glandes surrénales et poumons).

Le pitolisant ne présente aucun effet génotoxique ni cancérogène.

Un effet tératogène du pitolisant a été observé à des doses toxiques maternelles (marge de sécurité pour la tératogenèse < 1 chez le rat et le lapin). À fortes doses, le pitolisant a entraîné des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une diminution de la motilité, sans effet significatif sur les indices de fertilité chez les rats mâles ; le pitolisant a également entraîné une diminution du pourcentage d'embryons vivants et une augmentation des pertes post-implantatoires chez les rats femelles (marge de sécurité de 1). Le pitolisant a entraîné un retard de développement post-natal (marge de sécurité de 1).

Le pitolisant et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire chez l'animal.

Les études de toxicité juvénile chez le rat ont indiqué que l'administration de fortes doses de pitolisant avait induit une mortalité liée à la dose et des épisodes de convulsions qui pourraient être attribuables à un métabolite abondant chez le rat mais non chez l'homme.

Le pitolisant bloque le canal hERG avec une  $CI_{50}$  dépassant les concentrations thérapeutiques et induit un faible allongement du QTc chez le chien.

Des études précliniques réalisées chez la souris, le singe et le rat ont évalué la dépendance et le potentiel addictogène. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée des études de tolérance, dépendance et d'auto-administration.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Crospovidone type A  
Talc  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

### Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 3350  
Talc

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

#### Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé

4 ans

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon inviolable à fermeture de sécurité enfant en polypropylène muni d'un dessicant (gel de silice).

#### Wakix 4.5 mg

Flacon de 30 comprimés.

#### Wakix 18 mg

Flacon de 30 comprimés  
Flacon de 90 comprimés  
Conditionnement multiple : 90 (3 flacons de 30) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **BIOPROJET PHARMA**

9, RUE RAMEAU

75002 PARIS

FRANCE

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

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

Email : [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 31/03/2016  
Date du dernier renouvellement : 17/12/2020

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

### **• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS): Etude de sécurité post-autorisation observationnelle multi-centrique destinée à documenter l'utilisation de Wakix et à collecter des informations sur la sécurité de Wakix lors d'une utilisation dans la pratique médicale de routine	Rapport final : 1Q 2025

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé  
pitolisant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bioprojet Pharma  
9 rue Rameau  
75002 Paris

France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1068/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Wakix 4,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Wakix 4,5 mg, comprimés pelliculés  
pitolisant  
voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 comprimés pelliculés.

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Wakix 18 mg, comprimé pelliculé  
pitolisant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bioprojet Pharma  
9 rue Rameau

75002 Paris  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1068/002 30 comprimés pelliculés  
EU/1/15/1068/004 90 comprimés pelliculés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 90 (3 x 30) COMPRIMÉS - SANS LA BLUE BOX****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Wakix 18 mg, comprimé pelliculé  
pitolisant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés. Une boîte d'un conditionnement multiple ne peut être vendue séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bioprojet Pharma  
9 rue Rameau

75002 Paris  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1068/003      90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ETIQUETTE DU FARDELAGE TRANSPARENT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 90 (3 x 30) COMPRIMÉS - INCLUANT LA BLUE BOX****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Wakix 18 mg, comprimé pelliculé  
pitolisant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 90 (3 flacons de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bioprojet Pharma  
9 rue Rameau



75002 Paris  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1068/003 90 comprimés pelliculés (3 flacons de 30)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Wakix 18 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Wakix 18 mg, comprimé pelliculé  
pitolisant  
Voie orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

30 comprimés pelliculés.  
90 comprimés pelliculés.

**6. AUTRES**

## **B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

### **Wakix 4,5 mg, comprimés pelliculés Wakix 18 mg, comprimés pelliculés pitolisant**

- Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Wakix et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Wakix?
3. Comment prendre Wakix?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Wakix?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. Qu'est-ce que Wakix et dans quels cas est-il utilisé ?**

Wakix est un médicament utilisé pour traiter la narcolepsie avec ou sans cataplexie chez les patients adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans. La substance active est le pitolisant.

La narcolepsie est une affection qui entraîne une somnolence au cours de la journée et une tendance à s'endormir subitement dans des situations inappropriées (accès de sommeil). La cataplexie est la survenue d'une faiblesse musculaire ou d'une paralysie subite sans perte de connaissance en réponse à une réaction émotionnelle soudaine telle que la colère, la peur, la joie, le rire ou la surprise.

La substance active, le pitolisant, se fixe à des récepteurs sur des cellules dans le cerveau qui sont impliquées dans la stimulation de la vigilance. Cela contribue à lutter contre la somnolence au cours de la journée et la cataplexie, et à promouvoir l'éveil.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Wakix ?**

##### **Ne prenez jamais Wakix**

- Si vous êtes allergique à Wakix ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez des problèmes hépatiques graves, car le pitolisant est normalement dégradé dans le foie et des taux excessifs peuvent apparaître chez les patients dont la fonction hépatique est gravement atteinte.
- Si vous allaitez.

##### **Avertissements et précautions**

Parlez à votre médecin avant de prendre Wakix si l'une des situations ci-dessous vous concerne :

- Si vous avez souffert d'anxiété ou de dépression avec des pensées suicidaires.
- Si vous souffrez de troubles du foie ou du rein, car il peut être nécessaire d'adapter votre dose.
- Si vous avez un ulcère gastrique ou vous prenez des médicaments qui peuvent irriter votre estomac tels que les médicaments contre les inflammations, car des réactions gastriques ont été rapportées avec Wakix.
- Si vous êtes obèse ou anorexique, car vous pouvez avoir un changement de votre poids corporel (augmentation ou diminution) en prenant Wakix.
- Si vous avez des problèmes cardiaques. Votre médecin devra vérifier cela régulièrement pendant que vous prenez Wakix.
- Si vous avez une épilepsie grave.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Wakix.

#### Autres sujets à discuter avec votre médecin ou votre pharmacien:

Certaines personnes ayant des antécédents de troubles psychiatriques ont déclaré avoir des pensées suicidaires lors de la prise de ce médicament. Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez que vous devenez déprimé ou avez des pensées suicidaires (voir rubrique 4). Vous voudrez peut-être envisager de demander à un membre de la famille ou à un ami proche de vous aider à rechercher des signes de dépression ou d'autres changements dans votre comportement.

#### **Enfants et adolescents**

Les enfants de moins de 6 ans ne doivent pas prendre Wakix.

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Wakix peut affecter la façon dont les autres médicaments fonctionnent et les autres médicaments peuvent affecter la façon dont Wakix fonctionne. Votre médecin peut avoir besoin d'ajuster la dose que vous prenez.

En particulier, vous devez être prudent si vous prenez Wakix en même temps que certains antidépresseurs (par exemple, imipramine, clomipramine et mirtazapine) et certains médicaments pour traiter des allergies (anti-histaminiques, par exemple maléate de phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine, prométhazine, mépyramine et doxylamine).

Dites à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants : la rifampicine (un antibiotique), la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital (principalement utilisés pour contrôler les convulsions), la quinidine, la digoxine (utilisées pour traiter les troubles du rythme cardiaque), la paroxétine, la fluoxétine, la venlafaxine, la duloxétine (antidépresseurs), le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes pour la dépression, le bupropion (antidépresseur ou aide au sevrage tabagique), le cinacalcet (pour le traitement des troubles de la glande parathyroïde), la terbinafine (utilisée pour traiter les infections dues à des champignons), la metformine, le répaglinide (utilisés pour traiter le diabète), le docétaxel, l'irinotecan (utilisés pour traiter le cancer), le cisapride (utilisé pour traiter le reflux gastrique), le pimozide (utilisé pour traiter certains troubles mentaux), l'halofantrine (pour traiter le paludisme), l'éfavirenz (médicament antiviral pour traiter le VIH), la morphine, le paracétamol (utilisés pour traiter la douleur), le dabigatran (utilisé pour traiter les problèmes veineux), la warfarine (anticoagulant utilisé dans le traitement de maladies cardiovasculaires), le probenecid (utilisé dans le traitement de la goutte et de l'arthrite goutteuse). Le pitolisant peut être utilisé en association avec le modafinil ou l'oxybate de sodium.

Wakix peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée (voir rubrique « Grossesse »).

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### Grossesse

Wakix ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sans avis médical. Il n'y a pas suffisamment d'informations pour savoir si un risque particulier est associé à l'utilisation de Wakix pendant la grossesse. Si vous êtes une femme, vous devez prendre un contraceptif pendant votre traitement avec Wakix et au moins jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement. Comme Wakix peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux, une autre méthode de contraception efficace doit être utilisée.

### Allaitement

Wakix passe dans le lait maternel chez l'animal. Vous devez cesser d'allaiter si vous prenez Wakix.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous devez être prudent lors d'activités qui nécessitent de la concentration telles que la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Si vous ne savez pas si votre état exerce un effet négatif sur votre aptitude à conduire, parlez-en avec votre médecin.

## **3. Comment prendre Wakix ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### *Adultes*

Le traitement commence généralement avec une dose de 9 mg une fois par jour et est progressivement augmenté pendant une période de trois semaines jusqu'à la dose la plus appropriée. A tout moment, votre médecin peut augmenter ou diminuer votre dose en fonction de la façon dont le médicament fonctionne pour vous et comment vous le tolérez.

Plusieurs jours peuvent être nécessaires avant de ressentir le bénéfice du médicament, et le bénéfice maximal est généralement ressenti au bout de quelques semaines.

Ne modifiez pas la dose de Wakix par vous-même. Toute modification de la posologie doit être prescrite et suivie par votre médecin.

Pour une dose de 4,5 mg, prenez un comprimé à 4,5 mg.

Pour une dose de 9 mg, prenez deux comprimés à 4,5 mg.

Pour une dose de 18 mg, prenez un comprimé à 18 mg.

Pour une dose de 36 mg, prenez deux comprimés à 18 mg.

### *Adolescents et enfants de plus de 6 ans*

Le traitement commence généralement avec une dose de 4,5 mg une fois par jour, et est progressivement augmenté pendant une période de trois ou quatre semaines jusqu'à la dose la plus appropriée (voir ci-dessus).

Si votre poids est inférieur à 40 kg, vous ne devez pas prendre plus de 18 mg par jour.

Prenez Wakix par voie orale une fois par jour le matin avec votre petit-déjeuner.

Ne prenez pas de dose de Wakix l'après-midi car vous pourriez avoir des difficultés à dormir.

### **Si vous avez pris plus de Wakix que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop de comprimés de Wakix, contactez le service des urgences de l'hôpital le plus proche, ou informez immédiatement votre médecin ou pharmacien. Vous pourriez éprouver des maux de tête, des

maux d'estomac, des nausées ou être irritable. Vous pourriez également avoir des difficultés à dormir. Prenez cette notice et tous les comprimés restants avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre Wakix**

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez la dose suivante au moment habituel, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Wakix**

Vous devez continuer à prendre Wakix tant que votre médecin vous demande de le faire. Vous ne devez pas arrêter subitement de prendre Wakix.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

### **Effets indésirables fréquents** (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Difficultés à dormir, anxiété, irritabilité, sensation de dépression, troubles du sommeil
- Maux de tête, sensation de tournis (vertige), perte d'équilibre, tremblements
- Nausée, vomissements, indigestions
- Fatigue

### **Effets indésirables peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Transpiration
- Diminution ou augmentation de l'appétit
- Œdème
- Sentiment d'agitation, de nervosité, sensation de voir ou entendre des choses qui n'existent pas
- Modification des émotions
- Rêves anormaux
- Tension
- Difficulté à s'endormir au début de la nuit ou dans le milieu de la nuit ou à la fin de la nuit, difficulté à rester endormi, somnolence excessive, somnolence
- Etat d'indifférence avec absence d'émotions
- Cauchemars
- Sensation de ne pas pouvoir rester immobile
- Réaction de panique
- Idées suicidaires
- Modification ou augmentation du désir sexuel
- Épisode soudain et transitoire de faiblesse musculaire, spasmes musculaires ou mouvements d'une jambe incontrôlables
- Troubles de l'attention
- Migraine
- Épilepsie
- Faiblesse
- Troubles des mouvements, mouvements lents du corps
- Sensation de picotements, chatouillements, ou de brûlure de la peau
- Phases soudaines et imprévisibles de mobilité et d'immobilité
- Sentiment d'instabilité
- Diminution de l'acuité visuelle, contraction anormale ou mouvement convulsif de la paupière
- Audition de son quand aucun son extérieur n'est présent

- Rythme cardiaque anormal, fréquence cardiaque lente ou rapide, augmentation ou diminution de la pression artérielle, bouffées de chaleur
- Bâillements
- Bouche sèche
- Diarrhée, douleurs abdominales, gêne ou douleur dans le ventre (abdomen), constipation, brûlures d'estomac, douleurs et gêne à l'estomac, gastrite, acidité excessive du tractus gastro-intestinal
- Démangeaisons, rougeur anormale du nez et des joues, transpiration excessive
- Douleurs articulaires, douleurs dans le dos, rigidité musculaire, faiblesse musculaire, douleurs dans les muscles et les os, douleurs dans les doigts des mains et des pieds
- Urines anormales
- Saignements irréguliers de l'utérus
- Perte de force ou fatigue extrême, douleurs à la poitrine, malaise, œdème
- Augmentation du poids corporel, diminution du poids corporel, enregistrement anormal de l'activité électrique du cœur (électrocardiogramme ou ECG), résultats anormaux d'analyses de sang liées au fonctionnement du foie

#### **Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 1000)**

- Perte d'appétit, augmentation de l'appétit
- Comportement anormal, état de confusion, humeur dépressive, excitabilité, sensations d'inconfort émotionnel et mental, sensation de voir ou entendre des choses qui n'existent pas pendant le sommeil
- Perte de la conscience, maux de tête de tension, troubles de la mémoire, sommeil de mauvaise qualité
- Gêne au niveau de l'abdomen, difficulté ou douleur pour avaler, flatulences, inflammation du tractus digestif
- Infection de la peau, sensibilité anormalement importante au soleil
- Douleur au cou, douleurs à la poitrine
- Avortement spontané
- Douleur, sueurs nocturnes, sensation d'oppression
- Taux élevé dans le sang de l'enzyme créatinine phosphokinase, condition physique générale anormale, modifications de l'enregistrement de l'activité électrique du cœur (électrocardiogramme ou ECG)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Wakix ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Informations supplémentaires**

#### **Ce que contient Wakix**

La substance active est le pitolisant.



#### Wakix 4,5 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 4,45 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

#### Wakix 18 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient 17,8 mg de pitolisant sous forme de chlorhydrate de pitolisant.

Les autres composants sont cellulose microcristalline, crospovidone Type A, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350.

#### **Qu'est-ce que Wakix et contenu de l'emballage extérieur**

Wakix 4,5 mg est un comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 3,7 mm de diamètre, marqué « 5 » sur une face.

Wakix 18 mg est un comprimé pelliculé rond, blanc, biconvexe, de 7,5 mm de diamètre, marqué « 20 » sur une face.

Wakix est disponible en flacon de 30 comprimés et de 90 comprimés.

Wakix 4.5 mg est disponible en boîte contenant 1 flacon de 30 comprimés.

Wakix 18 mg est disponible en boîte contenant 1 flacon de 30 comprimés ou en boîte contenant 1 flacon de 90 comprimés ou en conditionnement multiple contenant 90 (3 flacons de 30) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
France

#### **Fabricant**

Wakix 18 mg  
Inpharmasci  
ZI n°2 de Prouvy-Rouvignies  
1 rue Nungesser  
59121 Prouvy  
France

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

#### **Exploitant**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

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

**България**  
GTS Solution  
+40 21 528 02 92  
[info@gotosolution.com](mailto:info@gotosolution.com)

**Česká republika**  
BIOXA Therapeutics (Czech) s.r.o.  
+420 606 501 778  
[info@bioxa.cz](mailto:info@bioxa.cz)

**Danmark**  
Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.  
+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

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

**Eesti**  
UAB Norameda Eesti filiaal  
+372 514 2118  
[info@norameda.com](mailto:info@norameda.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**  
Lenis farmacevtika d.o.o.  
+386 1 23 50 700  
[info@lenis.si](mailto:info@lenis.si)

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

**Ísland**

UAB Norameda  
+370 5 2306499  
[info@norameda.com](mailto:info@norameda.com)

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

**Magyarország**  
UAB Norameda  
+370 5 2306499  
[info@norameda.com](mailto:info@norameda.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**  
Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.  
+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

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

**Polska**  
Norameda Polska Sp. z o.o.  
+48 504 278 778  
[info.pl@norameda.com](mailto:info.pl@norameda.com)

**Portugal**  
Ferrer Portugal, S.A  
00351 214 449 600  
[geral-pt@ferrer.com](mailto:geral-pt@ferrer.com)

**România**  
GTS Solution  
+40 21 528 02 92  
[info@gotosolution.com](mailto:info@gotosolution.com)

**Slovenija**  
Lenis farmacevtika d.o.o.  
+386 1 23 50 700  
[info@lenis.si](mailto:info@lenis.si)

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Bioprojet Italia srl  
0039 02 84254830  
[info@bioprojet.it](mailto:info@bioprojet.it)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Norameda pārstāvniecība  
+371 29272107  
[info@norameda.com](mailto:info@norameda.com)

BIOXA Therapeutics s.r.o.  
+421 907 927 010  
[info@bioxa.sk](mailto:info@bioxa.sk)

**Suomi/Finland**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.  
+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

**Sverige**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.  
+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> et sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé <http://ansm.sante.fr/>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.