

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wakix, 4,5 mg tabletki powlekane
Wakix, 18 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wakix, 4,5 mg tabletka powlekana

Każda tabletka zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 4,45 mg pitolisantu.

Wakix, 18 mg tabletka powlekana

Każda tabletka zawiera pitolisant w postaci chlorowodorku odpowiadającego 17,8 mg pitolisantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Wakix, 4,5 mg tabletka powlekana

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy 3,7 mm, oznaczona cyfrą „5” na jednej stronie.

Wakix, 18 mg tabletka powlekana

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana o średnicy 7,5 mm, oznaczona liczbą „20” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Wakix jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6. roku życia chorujących na narkolepsję z katapleksją lub bez (patrz również punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w leczeniu zaburzeń snu.

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Wakix należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego pacjenta na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę:

- Tydzień 1: dawka początkowa 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jednej tabletki 18 mg) na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg (jednej tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwóch tabletek 18 mg) na dobę.

W każdym momencie dawka może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią pacjenta na lek.

Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować w pojedynczej dawce rano podczas śniadania.

Utrzymywanie skuteczności

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności leku są ograniczone (patrz punkt 5.1), dlatego dalsza skuteczność leczenia powinna być regularnie oceniana przez lekarza.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania leku u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Dlatego dawkowanie u tych pacjentów należy dostosować do stanu nerek i wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek maksymalna dawka dobową to 18 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha) dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnie 18 mg (patrz punkt 5.2).

Pitolisant jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3).

Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Wakix należy stosować w optymalnej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego pacjenta na lek, zgodnie ze schematem zwiększania dawki, nie przekraczając dawki dobowej wynoszącej 36 mg (18 mg na dobę u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg).

- Tydzień 1: dawka początkowa 4,5 mg (jedna tabletka 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 2: dawkę można zwiększyć do 9 mg (dwie tabletki 4,5 mg) na dobę.
- Tydzień 3: dawkę można zwiększyć do 18 mg (jedna tabletka 18 mg) na dobę.
- Tydzień 4: u dzieci o masie ciała większej niż 40 kg dawkę można zwiększyć do 36 mg (dwie tabletki 18 mg) na dobę.

W każdym momencie dawkę można zmniejszyć (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększyć (do 36 mg na dobę u dzieci o masie ciała większej niż 40 kg lub 18 mg na dobę u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg) zgodnie z reakcją pacjenta i oceną lekarza.

Całkowitą dawkę dobową należy przyjmować jednorazowo, rano podczas śniadania.

Osoby wolno metabolizujące

W przypadku osób wolno metabolizujących przy udziale CYP2D6 obserwuje się większe narażenie ogólnoustrojowe (do 3x) na substrat niż u osób szybko metabolizujących przy udziale CYP2D6. W schemacie zwiększania dawki należy uwzględnić zwiększoną ekspozycję.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant pacjentom z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie, takimi jak poważne zaburzenia lękowe lub ciężka depresja z ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych. U pacjentów z chorobami psychicznymi w wywiadzie leczonych pitolisantem zgłaszano występowanie myśli samobójczych.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha). Dawkowanie należy dostosować zgodnie z informacjami zawartymi w punkcie 4.2.

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów przyjmujących pitolisant stwierdzono działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądka i jelit, dlatego też należy zachować ostrożność, podając ten lek pacjentom z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi związanymi z nadkwaśnością (patrz punkt 4.8) lub w przypadku jednoczesnego podawania środków podrażniających żołądek, takich jak kortykosteroidy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Zaburzenia odżywiania

Należy zachować ostrożność, podając pitolisant pacjentom ze znaczną otyłością lub ciężką anoreksją (patrz punkt 4.8). W przypadku znacznej zmiany masy ciała leczenie powinno być ponownie ocenione przez lekarza.

Zaburzenia kardiologiczne

W dwóch badaniach wpływu pitolisantu na odstęp QT, podawanie supratherapeutycznych dawek pitolisantu (od 3 do 6 razy większych niż dawka lecznicza, tzn. od 108 mg do 216 mg) spowodowało wydłużenie odstępu QTc w stopniu łagodnym lub umiarkowanym (10–13 ms). W badaniach klinicznych podczas stosowania leczniczych dawek pitolisantu nie stwierdzono specyficznych sygnałów bezpieczeństwa dotyczących serca. Niemniej jednak należy dokładnie monitorować pacjentów z chorobą serca, przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT lub zwiększające ryzyko zaburzeń repolaryzacji, pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze znacznie zwiększające wskaźnik C_{max} i AUC pitolisantu (patrz punkt 4.5) oraz pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Padaczka

Wystąpienie drgawek stwierdzono po zastosowaniu dużych dawek leku w modelach zwierzęcych (patrz punkt 5.3). W badaniach klinicznych zgłoszono jeden przypadek nasilenia padaczki u jednego pacjenta cierpiącego na tę chorobę. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką padaczką.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 21 dni po jego zakończeniu (ze względu na okres półtrwania pitolisantu/metabolitów). Pitolisant może zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Dlatego jeżeli pacjentka stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne powinna zastosować alternatywną, skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Interakcje lek-lek

Należy unikać łączenia pitolisantu z substratami CYP3A4 oraz z lekami o wąskim marginesie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Efekt z odbicia

W badaniach klinicznych nie stwierdzono efektu z odbicia. Niemniej jednak, należy monitorować pacjentów, którzy kończą leczenie.

Nadużywanie leku

Zgodnie z danymi klinicznymi pitolisant wykazywał brak lub niski potencjał uzależniający (specyficzne badanie potencjału nadużywania u ludzi przy dawkach od 36 mg do 216 mg u osób dorosłych i obserwowane działania niepożądane związane z nadużywaniem w badaniach fazy 3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwdepresyjne

Trój- lub czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, klomipramina, mirtazapina) mogą zmniejszać skuteczność pitolisantu, gdyż wykazują aktywność antagonisty receptora histaminowego H1 oraz mogą neutralizować działanie endogennej histaminy uwolnionej w mózgu w wyniku leczenia.

Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora H1) przenikające przez barierę krew-mózg (np. maleinian feniramin, chlorfeniramina, difenhydramina, prometazyna, mepyramina, doksyłamina) mogą wpłynąć na skuteczność pitolisantu.

Substancje wydłużające odstęp QT lub zwiększające ryzyko wystąpienia zaburzeń repolaryzacji

Należy dokładnie monitorować jednoczesne przyjmowanie tych substancji z pitolisantem (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Produkty lecznicze wpływające na metabolizm pitolisantu

- Induktory enzymów

Jednoczesne podawanie pitolisantu z ryfampicyną w dawkach wielokrotnych znacząco zmniejsza średnią wartość C_{max} pitolisantu oraz wskaźnik AUC, odpowiednio, o około 39% oraz 50%. Z tego względu należy zachować ostrożność, podając pitolisant z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenobarbitem, karbamazepiną, fenytoiną). Należy zachować ostrożność, podając

pitolisant pacjentom przyjmującym jednocześnie dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) ze względu na jego silne działanie indukujące CYP3A4. Jednoczesne podawanie obu substancji czynnych należy monitorować klinicznie oraz ewentualnie dostosować dawkowanie podczas jednoczesnego podawania obu substancji i jeden tydzień po zakończeniu leczenia induktorem. W badaniu klinicznym z wielokrotnymi dawkami jednoczesne przyjmowanie pitolisantu z probenecydem zmniejsza wskaźnik AUC pitolisantu o około 34%.

- Inhibitory CYP2D6

Jednoczesne podawanie pitolisantu z paroksetyną znacząco zwiększa średnią wartość C_{max} oraz wskaźnik AUC_{0-72h} pitolisantu, odpowiednio, o około 47% oraz 105%. Biorąc pod uwagę dwukrotne zwiększenie narażenia na pitolisant, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania leku z inhibitorami CYP2D6 (np. paroksetyną, fluoksetyną, wenlafaksyną, duloksetyną, bupropionem, chinidyną, terbinafiną, cynakalcetem). Podczas jednoczesnego podawania należy rozważyć dostosowanie dawki.

Produkty lecznicze, na których metabolizm może wpływać pitolisant

- Substraty CYP3A4 i CYP2B6

Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, iż pitolisant oraz jego główne metabolity w stężeniach terapeutycznych mogą pobudzać CYP3A4 oraz CYP2B6 oraz – przez ekstrapolację – CYP2C, UDP-glukuronylotransferazy oraz P-gp. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wielkości tej interakcji. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania pitolisantu z substratami CYP3A4 oraz produktami o wąskim marginesie terapeutycznym (np. z lekami immunosupresyjnymi, docetaksem, inhibitorami kinazy, cyzaprydem, pimozydem, halofantryną) (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania innych substratów CYP3A4, CYP2B6 (np. efawirenz, bupropion), CYP2C (np. repaglinid, fenytoina, warfaryna), P-gp (np. dabigatran, digoksyna) i UDP-glukuronylotransferazy (np. morfina, paracetamol, irynotekan) oraz monitorować ich skuteczność w warunkach klinicznych.

W razie przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych należy unikać stosowania pitolisantu oraz zastosować dodatkową skuteczną metodę antykoncepcyjną.

- Substraty OCT1

Pitolisant wykazuje ponad 50-procentowe zahamowanie OCT1 (transporterów kationów organicznych 1) przy 1,33 μM , a ekstrapolowane IC_{50} pitolisantu wynosi 0,795 μM .

Nawet jeśli nie ustalono znaczenia klinicznego tego działania, zaleca się ostrożność w razie podawania pitolisantu wraz z substratem OCT1 (np. metforminą (biguanidami)) (patrz punkt 5.2).

U zdrowych ochotników oceniano jednoczesne przyjmowanie pitolisantu z modafinilem lub hydromaślanem sodu, standardowe leczenie narkolepsji, w dawkach terapeutycznych. Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych typu lek-lek z modafinilem ani z hydroksymaślanem sodu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 21 dni po jego zakończeniu (ze względu na okres półtrwania pitolisantu/metabolitów). Pitolisant/metabolity mogą zmniejszyć skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Dlatego, jeżeli kobieta stosuje antykoncepcję hormonalną, powinna zastosować alternatywną, skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pitolisantu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwe działanie na reprodukcję, w tym działanie teratogenne. Badania na szczurach wykazały przenikanie pitolisantu/metabolitów przez łożysko (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować pitolisantu w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach stwierdzono przenikanie pitolisantu/metabolitów do mleka. Z tego względu karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia pitolisantem (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały wpływ na parametry nasienia bez znaczącego wpływu na zdolności rozrodcze samców oraz zmniejszenie odsetka żywych płodów u samic przyjmujących lek (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pitolisant ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentów z nadmierną sennością, którzy przyjmują pitolisant, należy poinformować, iż ich poziom czuwania może nie wrócić do normy. Pacjentów nadmiennie sennych w ciągu dnia, w tym pacjentów przyjmujących pitolisant, należy często oceniać pod względem ich poziomu senności oraz, w razie potrzeby, zalecić im powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów oraz wykonywania jakichkolwiek innych potencjalnie niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi pitolisantu u pacjentów dorosłych były: bezsenność (8,4%), ból głowy (7,7%), nudności (4,8%), zaburzenia lękowe (2,1%), rozdrażnienie (1,8%), zawroty głowy (1,4%), depresja (1,3%), drżenia (1,2%), zaburzenia snu (1,1%), zmęczenie (1,1%), wymioty (1,0%), zawroty głowy pochodzenia błędnikowego/zaburzenia równowagi (1,0%), niestrawność (1,0%), zwiększenie masy ciała (0,9%), ból w nadbrzuszu (0,9%). Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są: nietypowe zmniejszenie masy ciała (0,09%) oraz spontaniczne poronienia (0,09%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłoszono podczas stosowania pitolisantu w badaniach klinicznych dotyczących narkolepsji oraz innych wskazań. Wymieniono je według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), częste (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko
--	--------	----------------	--------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt Zwiększony apetyt Zatrzymanie płynów	Jadłowstręt Żarłoczność Zaburzenia łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaś Zaburzenia lękowe Rozdrażnienie Depresja Zaburzenia snu	Pobudzenie Omamy Omamy wzrokowe i słuchowe Chwiejność emocjonalna Nietypowe sny Zaburzenia snu Bezsennaś śródnocna Trudności w zasypianiu Bezsennaś graniczna Nerwowość Napięcie Apatia Koszmary senne Niepokój Atak paniki Zmniejszone libido Zwiększone libido Myśli samobójcze	Nietypowe zachowanie Stan splątania Obniżony nastrój Pobudliwość Obsesyjne myśli Dysforia Halucynacje hipnopompiczne Objawy depresyjne Halucynacje hipnagogiczne Zaburzenia umysłowe
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Zawroty głowy Drżenia	Dyskineza Zaburzenia równowagi Katapleksja Zaburzenia uwagi Dystonia Zespół on-off Hipersomnia Migrena Nadpobudliwość psychoruchowa Zespół niespokojnych nóg Senność Padaczka Bradykineza Parestezje	Utrata przytomności Napięciowy ból głowy Zaburzenia pamięci Słaba jakość snu
Zaburzenia oka		Zmniejszona ostrość widzenia Kurcz powiek	
Zaburzenia ucha i błędnika	Uczucie wirowania	Szumy uszne	
Zaburzenia serca		Skurcze dodatkowe Bradykardia	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie Uderzenia gorąca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty Niestrawność	Suchość w jamie ustnej Ból brzucha Biegunka Dyskomfort w jamie brzusznej Ból z nadbrzuszu	Wzdęcia Dysfagia Wzdęcia z oddawaniem gazów Odynofagia Zapalenie jelit

		Zaparcie Choroba refluksowa przełyku Nieżyt żołądka Ból żołądka i jelit Nadkwaśność Parestezje w obrębie jamy ustnej Dolegliwości żołądkowe	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień Świąd Wysypka Nadmierna potliwość Potliwość	Wykwity skórne o podłożu toksycznym Nadwrażliwość na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów Ból pleców Szttywność mięśni Osłabienie mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy Mialgia Bóle kończyn	Ból szyi Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Częstomocz	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Poronienie spontaniczne
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotoki maciczne	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Astenia Ból w klatce piersiowej Nietypowe samopoczucie Złe samopoczucie Obrzęki Obrzęk obwodowy	Ból Nocne poty Poczucie ucisku
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG Zwiększenie częstości rytmu serca Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej Nieprawidłowy ogólny stan fizyczny Nieprawidłowa repolaryzacja w EKG Odwroćenie załamka T w EKG

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból głowy i bezsenność

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki bólów głowy i bezsenności (od 7,7% do 8,4%).

Większość z tych działań niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego. Jeśli objawy się utrzymują, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zaburzenia żołądka

W badaniach klinicznych u 3,5% pacjentów przyjmujących pitolisant zgłoszono zaburzenia żołądka spowodowane nadkwaśnością. Te działania niepożądane miały charakter łagodny do umiarkowanego. Jeśli objawy nie ustępują, może być konieczne rozpoczęcie leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Dzieci i młodzież (od 6. do 17. roku życia)

Populację pediatryczną badano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo; przez 8 tygodni pitolisant podawano 73 dzieciom i młodzieży z powodu narkolepsji z katapleksją lub bez niej.

Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne jak u osób dorosłych. Najczęstszymi związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi w tej populacji były: ból głowy (11%), bezsenność (5,5%) i nadciśnienie tętnicze (2,7%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania leku Wakix mogą obejmować m.in. bóle głowy, bezsenność, rozdrażnienie, nudności i ból brzucha.

Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się hospitalizację oraz monitorowanie czynności życiowych. Nie ma jasno określonego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: <N07XX11>.

Mechanizm działania

Pitolisant jest silnie działającym, czynnym po podaniu doustnym antagonistą receptora histaminowego H3/odwrotnym agonistą, który poprzez blokadę autoreceptorów histaminowych poprawia aktywność neuronów histaminergicznych mózgu – głównego układu pobudzenia rozpowszechniającego projekcje do całego mózgu. Pitolisant moduluje również różne układy neuroprzekaźników, zwiększając uwalnianie acetylocholiny, noradrenaliny i dopaminy w mózgu. Nie stwierdzono jednak, aby pitolisant zwiększał uwalnianie dopaminy w prążkowie, w tym w jądrze połączeniowym.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z narkolepsją z katapleksją lub bez, pitolisant poprawia jakość i wydłuża stan czuwania oraz zwiększa czujność w ciągu dnia zmierzonych przy użyciu obiektywnych skal zdolności do utrzymania stanu czuwania (np. Testu utrzymania czuwania (ang. *Maintenance of Wakefulness Test*, MWT) oraz uwagi (np. test SART, ang. *Sustained Attention to Response Task*).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

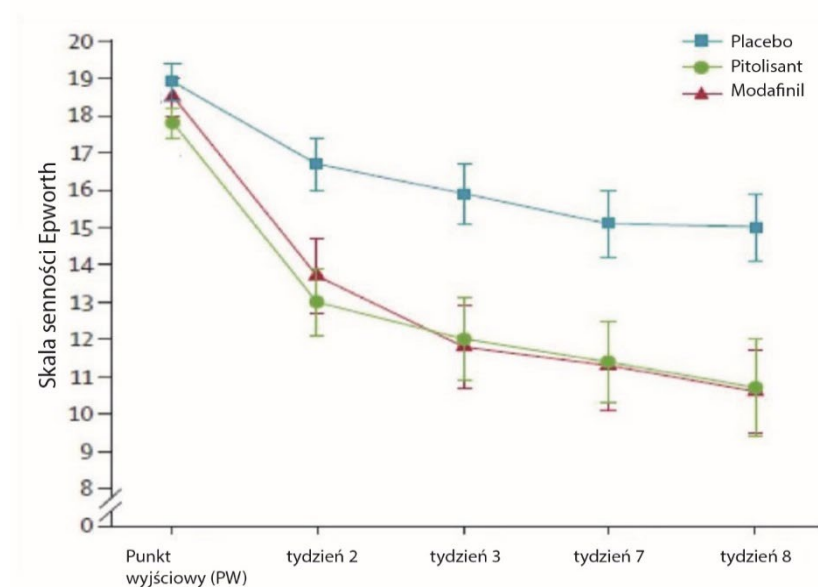
Dorośli

Narkolepsja (z katapleksją lub bez) jest chorobą przewlekłą. Skuteczność pitolisantu w pojedynczej dawce do 36 mg na dobę w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez, potwierdzono w dwóch

głównych, 8-tygodniowych, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach z kontrolą placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych (Harmony I oraz Harmony CTP). W przypadku podobnego badania Harmony Ibis dawki ograniczono do 18 mg raz na dobę. Dane dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu leczniczego Wakix w tym wskazaniu uzyskano w otwartym długoterminowym badaniu HARMONY III.

Randomizowane badanie główne (Harmony 1) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych ze zmiennie dostosowaną dawką, porównujące skuteczność pitolisantu w porównaniu do placebo i modafinilu (400 mg/dobę) obejmowało 94 pacjentów (31 pacjentów leczonych pitolisantem, 30 pacjentów otrzymujących placebo oraz 33 pacjentów przyjmujących modafinil). Dawkowanie rozpoczęto od 9 mg raz na dobę, a następnie zwiększano dawkę raz w tygodniu w zależności od odpowiedzi i tolerancji na lek do 18 mg lub 36 mg raz na dobę. U większości pacjentów (60%) osiągnięto dawkę 36 mg raz na dobę. W celu oceny wpływu pitolisantu na nadmierną senność w ciągu dnia (ang. *Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) jako główne kryterium skuteczności zastosowano skalę senności Epwortha (ang. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS). Wyniki w grupie otrzymującej pitolisant były statystycznie lepsze niż w grupie placebo (średnia różnica: -3,33; 95% CI [od -5,83 do -0,83]; $p < 0,05$), ale nie różniły się znacząco od wyników uzyskanych w grupie z modafinilem (średnia różnica: 0,12; 95% CI [od -2,5 do 2,7]). Ustalono, że obie substancje czynne wykazują podobne działanie pobudzające (Rysunek 1).

Rysunek 1: Zmiany wyniku w skali senności Epwortha (średnia $\pm$ SEM) od punktu wyjściowego do tygodnia 8. w badaniu Harmony 1



Wpływ na wyniki w skali senności Epwortha został potwierdzony w dwóch laboratoryjnych testach czujności i uwagi (test MWT ($p = 0,044$) oraz test SART ($p = 0,053$ – wynik graniczny, ale nieznamienny)).

Częstość ataków katapleksji u pacjentów z tymi objawami zmniejszyła się istotnie ($p = 0,034$) w przypadku przyjmowania pitolisantu (-65%) w porównaniu z placebo (-10%). Dobowa częstość ataków katapleksji (średnia geometryczna) wynosiła dla pitolisantu 0,52 w punkcie wyjściowym oraz 0,18 na wizycie końcowej, natomiast dla placebo – 0,43 w punkcie wyjściowym oraz 0,39 na wizycie końcowej ze współczynnikiem częstości $rR = 0,38$ [0,16; 0,93] ($p = 0,034$).

Drugie badanie główne (Harmony Ibis) obejmowało 165 pacjentów (67 pacjentów leczonych pitolisantem, 33 pacjentów przyjmujących placebo oraz 65 pacjentów leczonych modafinilem). Projekt badania był podobny do badania Harmony I z jedną różnicą – maksymalna dawka pitolisantu osiągnięta u 75% pacjentów wynosiła 18 mg raz na dobę, a nie 36 mg jak w badaniu Harmony I. Ze

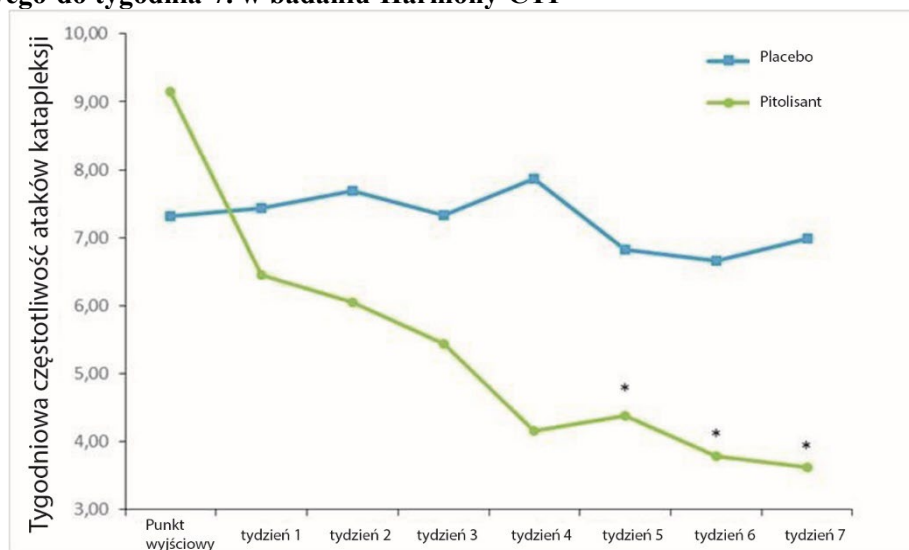
względu na istotny brak równowagi porównano wyniki uzyskane z grupy ośrodków i pojedynczych ośrodków. Najbardziej konserwatywne podejście wykazało nieznamiennie zmniejszenie wyniku w skali senności Epwortha dla pitolisantu w porównaniu z placebo (pitolisant-placebo = -1,94 z $p = 0,065$). Wyniki częstości występowania katapleksji dla dawki 18 mg raz na dobę nie były zgodne z wynikami uzyskanymi w pierwszym badaniu głównym (z zastosowaniem dawki 36 mg raz na dobę).

Dla pitolisantu uzyskano znaczącą poprawę wyników dwóch obiektywnych testów czujności i uwagi (MWT oraz SART) w porównaniu z placebo (odpowiednio $p = 0,009$ oraz $p = 0,002$) oraz nieznamienną w porównaniu z modafinilem (odpowiednio $p = 0,713$ oraz $p = 0,294$).

Badanie Harmonii CTP, dodatkowe randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, porównujące pitolisant i placebo, zostało zaprojektowane w celu ustalenia skuteczności działania pitolisantu u pacjentów z dużą częstością występowania katapleksji w narkolepsji. Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie skuteczności była zmiana w średniej liczbie ataków katapleksji na tydzień między 2-tygodniowym stanem wyjściowym a 4-tygodniowym okresem stabilnego leczenia pod koniec badania. W badaniu wzięło udział 105 pacjentów cierpiących na narkolepsję z dużą częstością ataków katapleksji w tygodniu w punkcie wyjściowym (54 pacjentów przyjmowało pitolisant, a 51 pacjentów – placebo). Dawkowanie rozpoczęto od 4,5 mg raz na dobę, a następnie zwiększono dawkę zgodnie z odpowiednią tolerancją na lek do 9 mg, 18 mg lub 36 mg raz na dobę z jednodzielną przerwą. Dla większości pacjentów (65%) osiągnięto dawkę 36 mg raz na dobę.

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności, częstości epizodów katapleksji w ciągu tygodnia (ang. *Weekly Rate of Cataplexy*, WRC) w grupie z pitolisantem były znacząco mniejsze w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,0001$) z postępującym, 64-procentowym zmniejszeniem od punktu wyjściowego do końca leczenia (Rysunek 2). Wyjściowo średnia geometryczna tygodniowej częstości epizodów katapleksji wynosiła 7,31 (mediana = 6,5 [4,5; 12]) oraz 9,15 (mediana = 8,5 [5,5; 15,5]) odpowiednio, w grupie z placebo i w grupie z pitolisantem. W okresie stabilnego leczenia (aż do jego końca) średnia geometryczna WRC zmniejszyła się do 6,79 (mediana = 6 [3; 15]) oraz 3,28 (mediana = 3 [1,3; 6]) odpowiednio w grupie z placebo i w grupie z pitolisantem u pacjentów z co najmniej jednym epizodem katapleksji. Zaobserwowana tygodniowa częstość epizodów katapleksji w grupie z pitolisantem była o połowę mniejsza niż w grupie placebo. Wielkość efektu pitolisantu w porównaniu z placebo podsumowano za pomocą współczynnika częstości rR(Pt/Pb), $rR = 0,512$; 95% CI [od 0,435 do 0,603]; $p < 0,0001$). Wielkość efektu pitolisantu w porównaniu z placebo na podstawie modelu WRC w oparciu o ekstrapolację wyjściową obserwacji (ang. *Baseline Observation Carried Forward*, BOCF) z efektem stałym w centrum wynosiła 0,581, 95% CI [od 0,493 do 0,686]; $p < 0,0001$.

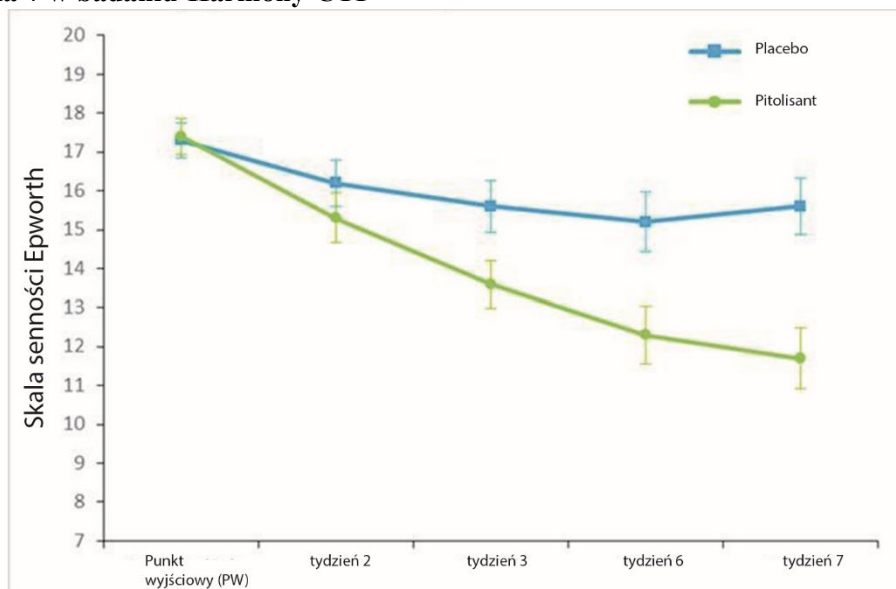
Rysunek 2: Zmiany liczby epizodów katapleksji w tygodniu (średnia geometryczna) od punktu wyjściowego do tygodnia 7 w badaniu Harmonii CTP



*p <0,0001 w porównaniu z placebo

Wpływ pitolisantu na nadmierną senność w ciągu dnia również oceniono w tej populacji z zastosowaniem skali senności Epwortha. W grupie z pitolisantem wynik uzyskany w skali senności Epwortha był znacząco mniejszy pomiędzy punktem wyjściowym a końcem leczenia w porównaniu z placebo, z zaobserwowaną średnią zmianą $-1,9 \pm 4,3$ oraz $-5,4 \pm 4,3$ (średnia $\pm$ sd) odpowiednio dla placebo i pitolisantu ($p < 0,0001$) (Rysunek 3). Efekt ten, uzyskany w skali senności Epwortha, potwierdziły wyniki uzyskane w teście MWT. Średnia geometryczna współczynników ($MWT_{\text{w punkcie końcowym}}/MWT_{\text{w punkcie wyjściowym}}$) wynosiła 1,8 (95% CI 1,19; 2,71, $p = 0,005$). Wartość MWT w grupie z pitolisantem była o 80% większa niż w grupie z placebo.

Rysunek 3: Zmiany wyniku w skali senności Epwortha (średnia $\pm$ SEM) od punktu wyjściowego do tygodnia 7 w badaniu Harmony CTP



W otwartym, długoterminowym badaniu III fazy (HARMONY III) oceniano długoterminowe bezpieczeństwo pitolisantu u pacjentów chorujących na narkolepsję (z katapleksją lub bez) w okresie 12 miesięcy i z przedłużeniem do 5 lat. Do 12-miesięcznego okresu obserwacji włączono 102 pacjentów z narkolepsją (z katapleksją lub bez). 68 pacjentów ukończyło pierwsze 12 miesięcy obserwacji. 45, 38, 34 i 14 pacjentów ukończyło, odpowiednio, 2, 3, 4 i 5-letnie okresy obserwacji. Maksymalną dawkę wynoszącą 36 mg na dobę otrzymywało w trakcie badania 85% pacjentów. Po 12 miesiącach leczenia poprawa w EDS oceniana na podstawie skali ESS u pozostałych pacjentów okazała się taka sama, jak uzyskana w innych badaniach przeprowadzonych u pacjentów z narkolepsją. Zmniejszenie średniej wartości wyniku w skali ESS (SD) po 1 roku wyniosło $-3,62$ (4,63).

Po 12 miesiącach leczenia pitolisantem uzyskano poprawę w zakresie częstości występowania takich objawów jak: napady snu, paraliż senny, katapleksja i omamy.

Nie stwierdzono żadnych poważnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa. Obserwowane wyniki dotyczące bezpieczeństwa były podobne do tych uzyskanych w poprzednich badaniach, w których pitolisant w dawce 36 mg raz na dobę podawano przez maksymalnie 3 miesiące.

Dzieci i młodzież

Skuteczność pitolisantu podawanego w dawce dobowej do 36 mg badano w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez niej u dzieci w wieku od 6. do 18. roku życia w ramach 8-tygodniowego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych. W badaniu uczestniczyło 110 pacjentów (72 w grupie pitolisantu, 38 w grupie placebo). Dawka początkowa wynosiła 4,5 mg na dobę i była zwiększana w odstępach tygodniowych, w zależności od skuteczności i tolerancji leczenia, do dawki dobowej wynoszącej 18 mg lub 36 mg. W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 40 kg maksymalna dawka dobowo wynosiła 18 mg. U większości pacjentów (60%) osiągnięto dawkę

dobową wynoszącą 36 mg. 35 pacjentów (31,8%) było w grupie wiekowej od 6. do 11. r.ż., a 75 pacjentów (68,2%) w grupie od 12. do 18. r.ż. Do oceny skuteczności działania pitolisantu na nadmierną senność w ciągu dnia (ang. *Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) i katapleksję (CTP) zastosowano, jako główne kryterium skuteczności, całkowity wynik w skali narkolepsji Ullanlinna (ang. *Ullanlinna Narcolepsy Scale*, UNS), wyrażony jako zmiana od wartości wyjściowej do końca okresu badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby. Szacowana różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *LS means*) (SE) [95% CI] wyniku w skali UNS pomiędzy grupami badanymi (pitolisant minus placebo) wyniosła -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99], $p=0,0073$. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę w pediatrycznej skali senności w ciągu dnia (ang. *paediatric daytime sleepiness scale*, PDSS), punktację cząstkową katapleksji w skali narkolepsji Ullanlinna (ang. *UNS-cataplexy (CTP) subscore*) i tygodniowy wskaźnik katapleksji (ang. *Week rate of cataplexy*, WRC). Szacowana różnica średnich najmniejszych kwadratów (LS) (SE) [95% CI] całkowitego wyniku w skali PDSS między grupami badanymi (pitolisant minus placebo) wyniosła -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31], $p=0,0015$. W podgrupie pacjentów z narkolepsją typu 1, którzy przy kwalifikacji do badania nie spełniali minimalnych kryteriów rozpoznania katapleksji ($n=61$ w grupie pitolisantu; $n=29$ w grupie placebo), szacowana różnica średnich LS (SE)[95% CI] wyniku punktacji cząstkowej katapleksji w skali narkolepsji Ullanlinna pomiędzy grupami badanymi (pitolisant minus placebo) wyniosła -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], $p=0,0229$, a stosunek pomiędzy WRC w grupie pitolisantu i w grupie placebo, z uwzględnieniem wartości wyjściowej, był korzystny dla pitolisantu (0,42 [95% CI: 0,18; 1,01], $p=0,0540$).

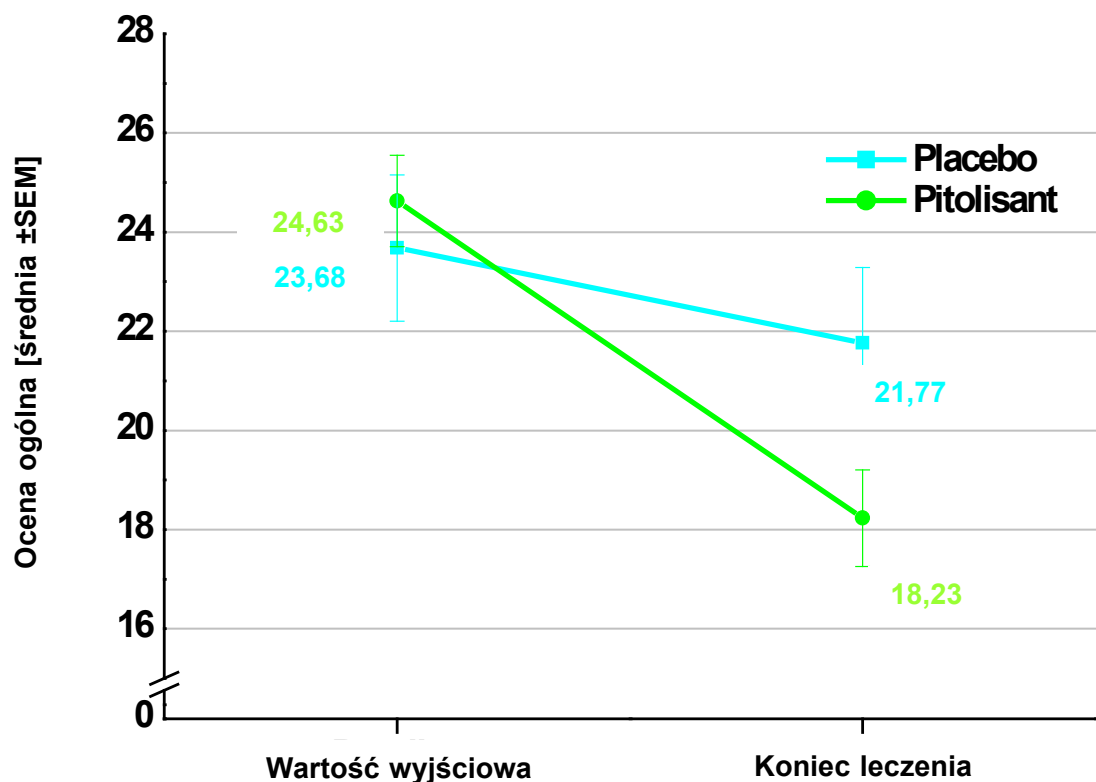
Tabela 1: podsumowanie wyników w zakresie skuteczności po 8 tygodniach badania 3. fazy u dzieci i młodzieży

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
Skala Narkolepsji Ullanlinna (UNS)		
<i>Wynik całkowity</i>		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Średnia wartość na zakończenie leczenia (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Średnia najmniejszych kwadratów (LS mean) (SE) – zmiana od wartości wyjściowej	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Szacowana, 95% CI		-3,69 (-6,38; -0,99)
Wartość p		0,0073
Pediatryczna Skala Senności w ciągu dnia (PDSS)		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Średnia wartość na zakończenie leczenia (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Średnia najmniejszych kwadratów (LS mean) (SE) – zmiana od wartości wyjściowej	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Szacowane, 95% CI		-3,41 (-5,52; -1,31)
Wartość p		0,0015
Punktacja Cząstkowa Katapleksji w Skali Narkolepsji Ullanlinna *		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Średnia wartość na zakończenie leczenia (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Średnia najmniejszych kwadratów (LS mean) (SE) – zmiana od wartości wyjściowej	-1,12 (0,64)	2,88 (0,44)
Szacowana, 95% CI		-1,77 (-3,29; -0,24)
Wartość p		0,0229
Tygodniowy wskaźnik katapleksji*		
Średnia wartość wyjściowa (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
Średnia najmniejszych kwadratów (LS mean) (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Szacowana, 95% CI		0,42 (0,18; 1,01)
Wartość p		0,0540

* ocena wykonana tylko u pacjentów z narkolepsją typu I

Rysunek 4 Zmiana średniej wyniku całkowitego w skali narkolepsji Ullanlinna (średnia ± SEM) od wartości wyjściowej do końca badania (pełen zestaw analiz)



Wartość wyjściowa=[ocena V1 (D-14) + ocena V2 (D0)]/2

Koniec leczenia=[ocena V6 (D49) + ocena V7 (D56)]/2

SEM= błąd standardowy średniej

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Narażenie zdrowych ochotników na pitolisant oceniono w badaniach z udziałem ponad 200 osób otrzymujących pitolisant w pojedynczej dawce do 216 mg przez okres maksymalnie 28 dni.

Wchłanianie

Pitolisant jest dobrze i szybko wchłaniany z maksymalnym stężeniem w osoczu osiąganym około 3 godziny po podaniu.

Dystrybucja

Pitolisant wykazuje wysoki stopień wiązania z białkami w surowicy (> 90%) i mniej więcej taką samą dystrybucją między erytrocytami a osoczem.

Metabolizm

Metabolizm pitolisantu u ludzi został w pełni poznany. Główne niesprężone metabolity to pochodne hydroksylowane w kilku pozycjach oraz produkty rozszczepienia pitolisantu, prowadzącego do nieaktywnego głównego metabolitu - kwasu karboksylowego, stwierdzanego w moczu i w surowicy. Powstają one w wyniku działania enzymów CYP3A4 oraz CYP2D6. Zidentyfikowano kilka sprzężonych metabolitów, z których główne (nieaktywne) to dwa koniugaty kwasowego metabolitu pitolisantu z glicyną i glukuronid metabolitu ketonowego powstałego z monohydroksylowanego pitolisantu.

W mikrosomach wątrobowych pitolisant i jego główne metabolity nie hamują w znaczącym stopniu działania cytochromów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ani CYP3A4 ani izoform urydynodifosforanu glukuronylotransferaz UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 oraz UGT2B7 do stężenia 13,3 μM – wartości znacznie większe niż uzyskiwane dla dawek terapeutycznych. Pitolisant jest umiarkowanie silnym inhibitorem CYP2D6 ($\text{IC}_{50} = 2,6 \mu\text{M}$).

Pitolisant indukuję CYP3A4, CYP1A2 oraz CYP2B6 w warunkach *in vitro*. Można się spodziewać znaczących klinicznie interakcji z substratami CYP3A4 i CYP2B6 oraz przez ekstrapolację – z substratami UDP-glukuronylotransferazy, CYP2C oraz P-gp (patrz punkt 4.5).

Badania *in vitro* wykazują, iż pitolisant nie jest ani substratem ani inhibitorem ludzkiej glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP). Pitolisant nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant nie jest znaczącym inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ani MATE2K w badanym stężeniu. Pitolisant wykazuje ponad 50% inhibicję wobec OCT1 (transporterów kationów organicznych 1) przy 1,33 μM , ekstrapolowane IC_{50} pitolisantu wynosi 0,795 μM (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Okres półtrwania pitolisantu w osoczu wynosi 10–12 godzin. Po powtarzanym podaniu, stan stacjonarny jest osiągany po 5–6 dobach stosowania, co prowadzi do zwiększenia stężenia w surowicy o ok. 100%. Zmienność osobnicza jest raczej duża, a niektórzy ochotnicy wykazali znacznie odbiegający, wysoki profil (bez problemów związanych z tolerancją).

Eliminacja następuje głównie z moczem (ok. 63%) w postaci nieaktywnego niesprężonego metabolitu (BP2.951) oraz metabolitu sprzężonego z glicyną. 25% dawki jest wydalana poprzez wydychane powietrze, a niewielki odsetek (<3%) w kale, gdzie ilość pitolisantu lub BP2.951 jest nieistotna.

Liniowość lub nieliniowość

W razie dwukrotnego zwiększenia dawki pitolisantu z 27 mg do 54 mg, wskaźnik $\text{AUC}_{0-\infty}$ ulega zwiększeniu o ok. 2,3.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku od 68 do 80 lat farmakokinetyka pitolisantu nie różni się w porównaniu z młodszymi pacjentami (w wieku od 18 do 45 lat). U pacjentów w wieku powyżej 80 lat kinetyka wykazuje niewielką zmienność bez znaczenia klinicznego. Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Dlatego dawkowanie u tych pacjentów należy dostosować do stanu nerek i wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stopień od 2 do 4 zgodnie z międzynarodową klasyfikacją przewlekłej choroby nerek, tj. przy klirensie kreatyniny wynoszącym od 15 ml/min do

89 ml/min), wartości C_{max} oraz AUC ulegały zwiększeniu 2,5-krotnie bez wpływu na okres półtrwania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha) nie zanotowano znaczących zmian w farmakokinetyce w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha), wskaźnik AUC uległ zwiększeniu 2,4-krotnie, a okres półtrwania był dwukrotnie dłuższy (patrz punkt 4.2). Nie oceniono jeszcze farmakokinetyki pitolisantu po wielokrotnym podaniu leku pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby wolno metabolizujące przy udziale CYP2D6

Ekspozycja na pitolisant była większa u osób wolno metabolizujących przy udziale CYP2D6 po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym; wskaźniki C_{max} i $AUC_{(0-\tau)}$ były około 2,7-razy i 3,2-razy większe w Dniu 1. oraz 2,1-razy i 2,4-razy większe w Dniu 7. Okres półtrwania pitolisantu w surowicy był dłuższy u osób wolno metabolizujących przy udziale CYP2D6 w porównaniu z osobami szybko metabolizującymi przy udziale CYP2D6.

Rasa

Nie oceniono wpływu rasy na metabolizm pitolisantu.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne pitolisantu podawanego w dawce 18 mg u dzieci od 6. do 18. r.ż. z narkolepsją badano w ramach wielośrodkowego badania po podaniu pojedynczej dawki. W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych w modelu zależności od masy ciała, narażenie ogólnoustrojowe na pitolisant po podaniu w dawce 18 mg oceniane w oparciu o wskaźniki C_{max} i AUC_{0-10h} było w przybliżeniu 3-krotnie większe u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg i 2-krotnie większe u młodzieży o masie ciała większej niż 40 kg w porównaniu do osób dorosłych. Dlatego, zwiększanie dawki należy rozpoczynać od najmniejszej dawki wynoszącej 4,5 mg, a w przypadku dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 mg nie przekraczać dawki 18 mg (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po 1 miesiącu stosowania u myszy, 6 miesiącach u szczurów i 9 miesiącach u małp, stężenie niewywołujące dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no observable adverse effect level*, NOAEL) wynosił odpowiednio 75, 30 i 12 mg/kg/dobę dla podania doustnego, co odpowiadało marginesom bezpieczeństwa wynoszącym, odpowiednio, 9, 1 i 0,4 w porównaniu z ekspozycją na lek w dawkach leczniczych u ludzi. U szczurów przemijające odwracalne epizody drgawek wystąpiły przy T_{max} , co może wynikać ze znacznej ilości metabolitu u tego gatunku zwierząt, ale nie u ludzi. W przypadku zastosowania największych dawek u małp stwierdzono przemijające objawy kliniczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego, obejmujące wymioty, drżenia i drgawki. W przypadku zastosowania największych dawek u małp nie stwierdzono żadnych zmian histopatologicznych, natomiast u szczurów stwierdzono ograniczone zmiany histopatologiczne w niektórych narządach (w wątrobie, dwunastnicy, grasicy, nadnerczach i płucach).

Nie stwierdzono ani genotoksyczności, ani rakotwórczości pitolisantu.

Działanie teratogenne pitolisantu stwierdzono dla dawek toksycznych dla matek (marginesy bezpieczeństwa działania teratogennego u szczurów i królików < 1). W dużych dawkach pitolisant wywoływał nieprawidłowości w morfologii plemników oraz zmniejszał ich ruchliwość bez znacznego wpływu na wskaźniki płodności u samców szczurów. Ponadto zmniejszał odsetek żywych zarodków i zwiększał liczbę poronień u samic szczurów (margines bezpieczeństwa 1). Powodowało to opóźnienie w rozwoju poporodowym (margines bezpieczeństwa 1).

U zwierząt pitolisant/metabolity przenikają przez łożysko.

Badania toksyczności na młodych szczurach wykazały, że podawanie dużych dawek pitolisantu powoduje śmiertelność zależną od dawki oraz epizod drgawek, co może być spowodowane obecnością dużych ilości metabolitu u szczurów, ale nie u ludzi.

U psów pitolisant hamował kanał hERG z IC₅₀ przekraczającym stężenie terapeutyczne oraz powodował niewielkie wydłużenie odstępu QTc.

W badaniach przedklinicznych zbadano działanie uzależniające leku i wpływ jego nadużywania u myszy, małp i szczurów. Nie można było jednak wyciągnąć ostatecznych wniosków dotyczących tolerancji, uzależniania oraz samodzielnego stosowania leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon typ A
Talk
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Wakix, tabletki 4,5 mg

3 lata

Wakix, tabletki 18 mg

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o dużej gęstości z nakrętką polipropylenową z zabezpieczeniem przed otwarciem i dostępem dla dzieci oraz środkiem suszącym (żel krzemionkowy).

Butelka z 30 lub 90 tabletkami powlekany.

Wakix 4,5 mg

lek dostępny w opakowaniach zawierających 1 butelkę z 30 tabletkami.

Wakix 18 mg

lek dostępny w opakowaniach zawierających 1 butelkę z 30 tabletkami lub opakowaniach zawierających 1 butelkę z 90 tabletkami lub opakowaniach zbiorczych zawierających 90 (3 butelki po 30) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paryż
Francja
Tel.: +33 (0)1 47 03 66 33
Faks: +33 (0)1 47 03 66 30
e-mail: contact@bioprojet.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31/03/2016.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17/12/2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i>, PASS): Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia dokumentujące wykorzystanie produktu leczniczego Wakix i zbierające informacje na temat bezpieczeństwa produktu Wakix w przypadku stosowania w codziennej praktyce lekarskiej.	Raport ostateczny: 1. kwartał 2025 r.