

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Informace o tom, jak hlásit nežádoucí účinky, naleznete v bodě 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Wakix 4,5 mg potahované tablety

Wakix 18 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Wakix 4,5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 4,45 mg.

Wakix 18 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 17,8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Wakix 4,5 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 3,7 mm označené číslem „5“ na jedné straně.

Wakix 18 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 7,5 mm označené číslem „20“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Wakix je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od 6 let k léčbě narkolepsie s kataplexií nebo bez kataplexie (viz také bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař se zkušenostmi v léčbě poruch spánku.

Dávkování

Dospělí

Přípravek Wakix má být užíván v nejnižší účinné dávce v závislosti na reakci a toleranci pacienta za použití vzestupné titrace a bez překročení dávky 36 mg/den:

- 1. týden: počáteční dávka 9 mg (dvě 4,5mg tablety) denně.
- 2. týden: dávku je možné zvýšit na 18 mg (jedna 18mg tableta) denně, nebo snížit na 4,5 mg (jedna 4,5mg tableta) denně.

- 3. týden: dávku je možné zvýšit na 36 mg (dvě 18mg tablety) denně.

Dávku je možné kdykoliv snížit (až na 4,5 mg denně) nebo zvýšit (až na 36 mg denně) na základě posouzení lékaře a reakce pacienta.

Celková denní dávka má být podávána v jedné dávce ráno při snídani.

Udržení účinnosti

Vzhledem k tomu, že údaje o dlouhodobé účinnosti jsou omezené (viz bod 5.1), je nutné, aby pokračující účinnost léčby pravidelně posuzoval lékař.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších osob jsou dostupné pouze omezené údaje. Dávku je tedy nutné upravit v závislosti na stavu ledvin a jater.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být maximální denní dávka 18 mg.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) je možné dva týdny po zahájení léčby zvýšit denní dávku, která nesmí překročit maximální dávku 18 mg (viz bod 5.2). Pitolisant je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Přípravek Wakix má být používán v optimální dávce v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta podle schématu up-titrace, aniž by byla překročena dávka 36 mg/den (18 mg/den u dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg).

- 1. týden: počáteční dávka 4,5 mg (jedna tableta o síle 4,5 mg) denně.
- 2. týden: dávka může být zvýšena na 9 mg (dvě tablety o síle 4,5 mg) denně.
- 3. týden: dávka může být zvýšena na 18 mg (jedna tableta o síle 18 mg) denně.
- 4. týden: u dětí s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší lze dávku zvýšit na 36 mg (dvě tablety o síle 18 mg) denně.

Dávku lze kdykoli snížit (až na 4,5 mg denně) nebo zvýšit (až na 36 mg denně u dětí s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší nebo 18 mg denně u dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg) podle posouzení lékaře a odpovědi pacienta.

Celkovou denní dávku je třeba podat jako jednu dávku ráno při snídani.

Pomalí metabolizátoři

Ve srovnání s rychlými metabolizátory CYP2D6 je u pomalých metabolizátorů CYP2D6 pozorována vyšší systémová expozice (až 3násobně). Ve schématu s postupnou titrací dávky by zvyšování dávky mělo vzít v úvahu tuto vyšší expozici.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (Child Pugh C).

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické poruchy

Při podávání pitolisantu pacientům, kteří mají v anamnéze psychiatrické poruchy, jako je silná úzkost či deprese s rizikem sebevražedných myšlenek, je nutné dbát opatrnosti. U pacientů s psychiatrickou anamnézou léčených pitolisantem byly hlášeny sebevražedné myšlenky.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Je nutné dbát opatrnosti při podávání pitolisantu pacientům s poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) a upravit dávkovací režim dle pokynů v bodu 4.2.

Gastrointestinální poruchy

U pitolisantu byly hlášeny gastrické poruchy. Je tedy nutné dbát opatrnosti při podávání této látky pacientům s gastrickými obtížemi způsobenými kyselostí (viz bod 4.8) nebo při podávání současně s látkami dráždicími žaludek, jako jsou kortikosteroidy nebo NSAID.

Poruchy výživy

Při podávání látky pitolisant pacientům s těžkou obezitou či anorexií je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.8). V případě výrazné změny tělesné hmotnosti musí lékař léčbu znovu zvážit.

Srdeční poruchy

Během dvou dedikovaných studií QT způsobily dávky nad hranicí léčebného množství pitolisantu (3-6krát víc než je terapeutická dávka, tj. 108-216 mg) mírné až střední prodloužení QTc intervalu (10-13 ms). V klinických studiích nebyl při použití terapeutických dávek pitolisantu identifikován žádný konkrétní srdeční bezpečnostní signál. Nicméně, je nutné pozorně sledovat pacienty se srdeční poruchou užívající další přípravky prodlužující QT interval nebo zvyšující riziko výskytu poruchy repolarizace, pacienty současně užívající léčivé přípravky, které výrazně zvyšují C_{max} a AUC poměr pitolisantu (viz bod 4.5) a pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 4.5).

Epilepsie

Při podávání vysokých dávek byly u zvířecích modelů hlášeny konvulze (viz bod 5.3). Během klinických studií bylo hlášeno jedno zhoršení epilepsie u epileptického pacienta. U pacientů s těžkou epilepsií je nutné dbát opatrnosti.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a nejméně 21 dní po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (na základě poločasu rozpadu pitolisantu/metabolitů). Pitolisant může snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Z tohoto důvodu by pacientky užívající hormonální antikoncepci měly používat některou z alternativních metod účinné antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Lékové interakce

Je třeba se vyhnout kombinaci pitolisantu se substráty CYP3A4 při nízkém terapeutickém indexu (viz bod 4.5).

Rebound efekt

V průběhu klinických studií nebylo hlášeno žádné opětovné zhoršení příznaků. Nicméně ukončení léčby má být monitorováno.

Zneužívání léku

Podle klinických údajů prokázal pitolisant absenci nebo nízký potenciál zneužívání (specifická studie potenciálu zneužívání u člověka v dávkách od 36 do 216 mg u dospělých a pozorované nežádoucí účinky spojené se zneužíváním ve studiích fáze 3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antidepresiva

Tri- nebo tetracyklická antidepresiva (např. imipramin, klomipramin, mirtazapin) mohou snižovat účinnost pitolisantu, protože působí jako antagonisté histaminového H1 receptoru a mohou rušit účinek endogenního histaminu uvolňovaného v mozku při léčbě.

Antihistaminika

Antihistaminika (antagonisté receptoru H1) prostupující přes hematoencefalickou bariéru (např. feniramin-maleinát, chlorfenamin, difenhydramin, promethazin, mepyramin, doxylamin) mohou snižovat účinnost pitolisantu.

Přípravky prodlužující QT nebo přípravky zvyšující riziko poruchy repolarizace

Kombinace s pitolisantem má probíhat za důkladného monitorování (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Léčivé přípravky ovlivňující metabolismus pitolisantu

- Induktory enzymů

Současné podávání pitolisantu a rifampicinu v několika dávkách výrazně snižuje průměrnou C_{max} a poměr AUC o 39 %, resp. 50 %. Při současném podávání pitolisantu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) je tedy nutné dbát zvýšené pozornosti.

V případě současného užívání třezalky tečkované (*Hypericum Perforatum*) a pitolisantu je nutné dbát zvýšené pozornosti vzhledem k silnému indukčnímu účinku třezalky na CYP3A4. Při kombinaci obou léčivých látek je nutné klinické monitorování a případně úprava dávkování v průběhu současného podávání a jeden týden po podávání induktoru.

V klinické studii s opakovanými dávkami snižuje kombinace pitolisantu a probenecidu AUC pitolisantu o přibližně 34 %.

- Inhibitory CYP2D6

Současné podávání pitolisantu a paroxetinu výrazně zvyšuje průměrnou C_{max} pitolisantu a poměr AUC_{0-72h} o 47 %, resp. 105 %. Vzhledem k dvojnásobnému zvýšení expozice pitolisantu je nutné v případě současného podávání s inhibitory CYP2D6 (např. paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin, bupropion, chinidin, terbinafin, cinakalcet) dbát zvýšené opatrnosti. V průběhu současného podávání je možné zvážit úpravu dávkování.

Léčivé přípravky, které mohou ovlivnit metabolismus pitolisantu

- Substráty CYP3A4 a CYP2B6

Na základě *in vitro* údajů může pitolisant a jeho hlavní metabolity indukovat CYP3A4 a CYP2B6 při terapeutických koncentracích a při extrapolaci CYP2C, UGT a P-gp. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o rozsahu této interakce. Je tedy třeba vyhnout se kombinaci pitolisantu se substráty CYP3A4 s

úzkým terapeutickým rozmezím (např. imunosupresiva, docetaxel, inhibitory kinázy, cisaprid, pimozid, halofantrin) (viz bod 4.4). U jiných substrátů CYP3A4, CYP2B6 (např. efavirenz, bupropion), CYP2C (např. repaglinid, fenytoin, warfarin), P-gp (např. dabigatran, digoxin) a UGT (např. morfin, paracetamol, irinotekan) je nutné dbát opatrnosti společně s klinickým monitorováním jejich účinnosti.

U perorálně podávaných antikoncepčních přípravků je nutné se vyhnout kombinaci s pitolisantem a použít jinou, spolehlivou antikoncepční metodu.

- Substráty OCT1

Pitolisant vykazuje více než 50% inhibici OCT1 (organický kationtový transportér 1) při 1,33 μM , extrapolovaná IC_{50} pitolisantu je 0,795 μM .

I v případě, že klinická relevance tohoto účinku nebude stanovena, se doporučuje dbát zvýšené opatrnosti při podávání pitolisantu se substrátem OCT1 (např. metformin (biguanidy) (viz bod 5.2).

Kombinace pitolisantu s modafinilem nebo natrium-oxybutyrátem, obvyklá léčba narkolepsie, byla hodnocena u zdravých dobrovolníků v terapeutických dávkách. Nebyla prokázána žádná klinicky relevantní farmakokinetická léková interakce s modafinilem ani natrium-oxybutyrátem.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a nejméně 21 dní po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (na základě poločasů rozpadu pitolisantu/metabolitů).

Pitolisant/metabolity mohou snižovat účinnost hormonální antikoncepce. Z tohoto důvodu ženy užívající hormonální antikoncepci mají používat některou z alternativních metod účinné antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné údaje nebo jsou dostupné pouze omezené údaje o používání pitolisantu u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu včetně teratogenity. U potkanů prostoupil pitolisant/metabolity bariérou placenty (viz bod 5.3).

Pitolisant by během těhotenství neměl být užíván, pokud potenciální přínos nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

U zvířat bylo zaznamenáno vylučování pitolisantu/metabolitů do mateřského mléka. Kojení je tedy v průběhu léčby pitolisantem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie na zvířatech ukázaly účinky na parametry spermatu bez závažného dopadu na reprodukční výkonnost samců a na snížení procenta živých plodů u léčených samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pitolisant má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti s abnormální úrovní ospalosti, kteří užívají pitolisant, mají být upozorněni na to, že jejich úroveň bdělosti se nemusí vrátit do normálu. Pacienti s nadměrnou spavostí během dne včetně těch, kteří užívají pitolisant, mají pravidelně absolvovat opětovné vyhodnocení úrovně spavosti a v případě potřeby by jim mělo být doporučeno, aby se vyhýbali řízení nebo jakýmkoli jiným potenciálně nebezpečným činnostem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při užívání pitolisantu u dospělých pacientů: insomnie (8,4 %), bolest hlavy (7,7 %), nauzea (4,8 %), úzkost (2,1 %), podrážděnost (1,8 %), závrať (1,4 %), deprese (1,3 %), třes (1,2 %), poruchy spánku (1,1 %), únava (1,1 %), zvracení (1,0 %), vertigo (1,0 %), dyspepsie (1,0 %), nárůst tělesné hmotnosti (0,9 %), bolest v epigastriu (0,9 %). Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří abnormální úbytek tělesné hmotnosti (0,09 %) a spontánní potrat (0,09 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při užívání pitolisantu v průběhu klinických studií při narkolepsii a u jiných indikací a jsou uvedeny níže dle terminologie MedDRA podle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle závažnosti v sestupném pořadí:

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA | Časté | Méně časté | Vzácné |
|--|---|---|---|
| Poruchy metabolismu a výživy | | Snížená chuť k jídlu Zvýšená chuť k jídlu Retence tekutin | Anorexie Hyperfagie Porucha chuti k jídlu |
| Psychiatrické poruchy | Insomnie Anxieta Iritabilita Deprese Porucha spánku | Agitovanost Halucinace Vizuální a sluchové halucinace Afektivní labilita Abnormální sny Dyssomnie Noční probouzení Obtížné noční usínání Časné ranní probouzení Nervozita Napětí Apatie Noční můry Neklid Záchvat paniky Snížení libida Zvýšení libida Sebevražedné myšlenky | Abnormální chování Zmatený stav Depresivní nálada Podrážděnost Obsedantní myšlenky Dysforie Hypnopompická halucinace Depresivní symptom Hypnagogická halucinace Mentální porucha |

| | | | |
|---|---------------------------------|---|--|
| Poruchy nervového systému | Bolest hlavy Závrat' Třes | Dyskineze Porucha rovnováhy Kataplexie Narušení pozornosti Dystonie Fluktuace během dne („on-off fenomen“) Hypersomnie Migréna Psychomotorická hyperaktivita Syndrom neklidných nohou Somnolence Epilepsie Bradykineze Parestezie | Ztráta vědomí Tenzní bolest hlavy Porucha paměti Nízká kvalita spánku |
| Poruchy oka | | Snížená ostrost vidění Blefarospasmus | |
| Poruchy ucha a labyrintu | Vertigo | Tinnitus | |
| Srdeční poruchy | | Extrasystoly Bradykardie | |
| Cévní poruchy | | Hypertenze Hypotenze Návaly horka | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | Zívání | |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea Zvracení Dyspepsie | Sucho v ústech Bolest břicha Průjem Abdominální diskomfort Bolest v epigastriu Zácpa Gastroezofageální reflux Gastritida Gastrointestinální bolest Hyperacidita Parestezie úst Žaludeční diskomfort | Abdominální distenze Dysfagie Flatulence Odynofagie Enterokolitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Erytém Svědění Vyrážka Hyperhidróza | Toxická kožní erupce Fotosenzitivita |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | Artralgie Bolest zad Svalová rigidita Svalová slabost Muskuloskeletální bolest Myalgie Bolest v končetinách Pocení | Bolest krku Muskuloskeletální bolest hrudníku |
| Poruchy ledvin a močových cest | | Polakisurie | |

| | | | |
|--|-------|---|---|
| Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním období | | | Spontánní potrat |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | | Metroragie | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Únava | Astenie Bolest na hrudi Abnormální pocity Malátnost Edém Periferní edém | Bolest Noční pocení Pocit útlaku |
| Vyšetření | | Nárůst tělesné hmotnosti Úbytek tělesné hmotnosti Zvýšení jaterních enzymů Prodloužení QT na elektrokardiogramu Zvýšení tepové frekvence Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy | Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy Abnormální celkový fyzický stav Abnormalita repolarizace na elektrokardiogramu Inverze vlny T na elektrokardiogramu |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest hlavy a insomnie

V průběhu klinických studií byly hlášeny epizody bolesti hlavy a insomnie (7,7 % až 8,4 %). Většina z těchto nežádoucích účinků byla mírné nebo středně těžké intenzity. Pokud symptomy přetrvávají, je nutné zvážit snížení denní dávky nebo přerušení léčby.

Žaludeční potíže

Žaludeční potíže způsobené hyperaciditou byly hlášeny v průběhu klinických studií u 3,5 % pacientů užívajících pitolisant. Tyto účinky byly většinou mírné až středně těžké intenzity. Pokud symptomy přetrvávají, je možné zahájit korigující léčbu inhibátorem protonové pumpy.

Pediatriká populace (6 až 17 let)

Pediatriká populace byla studována v dvojité zaslepené multicentrické randomizované placebem kontrolované studii; celkem 73 dětí a dospívajících s narkolepsií s kataplexií nebo bez ní bylo léčeno pitolisantem po dobu 8 týdnů.

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících byly podobné jako u dospělých. Nejčastějšími souvisejícími nežádoucími účinky (ADR) hlášenými v této populaci byly bolest hlavy (11 %), insomnie (5,5 %) a hypertenze (2,7 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Symptomy předávkování přípravkem Wakix mohou zahrnovat bolest hlavy, insomni, iritabilitu, nauzeu a bolest břicha.

Léčba

V případě předávkování je doporučeným postupem hospitalizace a sledování životních funkcí. Nebylo stanoveno žádné jednoznačné antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, kód ATC: N07XX11.

Mechanismus účinku

Pitolisant je silný, perorálně aktivní antagonist/inverzní agonista histaminového H3 receptoru, který prostřednictvím zablokování histaminových autoreceptorů zvyšuje aktivitu mozkových histaminergních neuronů, které představují zásadní stimulační systém s rozsáhlým napojením na celý mozek. Pitolisant také moduluje různé systémy neurotransmiterů, zvyšuje uvolňování acetylcholinu, noradrenalinu a dopaminu v mozku. Nicméně, zvýšené uvolňování dopaminu ve striatální oblasti včetně nucleus accumbens nebylo v případě pitolisantu zaznamenáno.

Farmakodynamické účinky

U narkoleptických pacientů s kataplexií nebo bez kataplexie zlepšuje pitolisant úroveň trvání bdělosti a denní pozornosti při hodnocení objektivními prostředky schopnosti udržet bdělost (např. test udržení bdělosti (MWT – Maintenance of Wakefulness Test) a pozornosti (test úkolů na neustálou pozornost (SART – Sustained Attention to Response Task)).

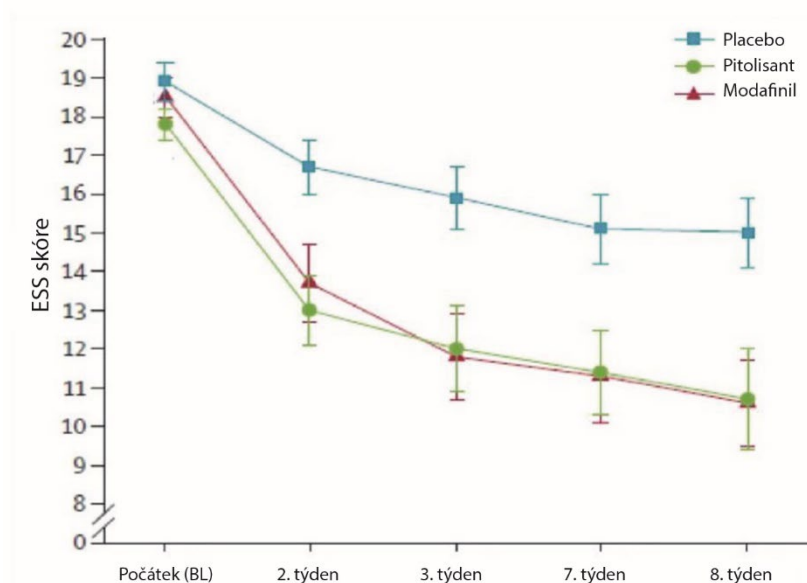
Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Narkolepsie (s kataplexií nebo bez kataplexie) je chronické onemocnění. Účinnost pitolisantu až do 36 mg jedenkrát denně při léčbě narkolepsie s kataplexií nebo bez kataplexie byla stanovena ve dvou hlavních, multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích v paralelních skupinách o délce 8 týdnů (Harmony I a Harmony CTP). Harmony Ibis, studie podobné koncepcí, byla omezena na 18 mg jedenkrát denně. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti přípravku Wakix v této indikaci jsou k dispozici z otevřené dlouhodobé studie HARMONY III.

Pivotní studie (Harmony 1), dvojitě zaslepená, randomizovaná, oproti placebo a modafinilu (400 mg/den), v paralelních skupinách s flexibilní adaptací dávky zahrnovala 94 pacientů (31 pacientů pitolisant, 30 placebo a 33 modafinil). Dávkování bylo zahájeno na 9 mg jedenkrát denně a bylo zvyšováno v závislosti na reakci a toleranci na 18 mg nebo 36 mg jedenkrát denně v týdenním intervalu. Většina pacientů (60 %) dosáhla dávkování 36 mg jedenkrát denně. Jako primární kritérium účinnosti při hodnocení účinku pitolisantu na nadměrnou denní spavost (EDS – Excessive Daytime Sleepiness) bylo použito skóre na Epworthské škále spavosti (ESS – Epworth Sleepiness Scale). Výsledky při podávání pitolisantu byly výrazně lepší v porovnání s výsledky v placebo skupině (průměrný rozdíl: -3,33; 95 % CI [-5,83 až -0,83]; $p < 0,05$), ale nebyly výrazně odlišné od výsledků ve skupině užívající modafinil (průměrný rozdíl: 0,12; 95% CI [-2,5 až 2,7]). Budivý účinek těchto dvou léčivých látek dosahoval podobných hodnot (obrázek 1).

Obrázek 1: Změny skóre na Epworthské škále spavosti (ESS) (průměr ± SEM) od počátku po 8. týden ve studii Harmony 1



Účinek na Epworthskou škálu byl podpořen ve dvou laboratorních zkouškách bdělosti a pozornosti (Test udržení bdělosti (MWT) ($p=0,044$) a test úkolů na neustálou pozornost (SART) ($p=0,053$, téměř významný)).

Četnost atak kataplexie u pacientů vykazujících tento symptom výrazně klesla ($p=0,034$) při léčbě pitolisantem (-65 %) v porovnání s placebem (-10 %). Denní četnost kataplexie (geometrický průměr) byla 0,52 při zahájení léčby a 0,18 při poslední návštěvě při léčbě pitolisantem a 0,43 při zahájení léčby a 0,39 při poslední návštěvě v případě léčby placebem, s poměrem četností $rR=0,38$ [0,16; 0,93] ($p=0,034$).

Druhá pivotní studie (Harmony Ibis) zahrnovala 165 pacientů (67 pacientů léčených pitolisantem, 33 placebem a 65 modafinilem). Design studie byl podobný studii Harmony I s výjimkou toho, že maximální dávka pitolisantu dosažená 75 % pacientů byla 18 mg jedenkrát denně namísto 36 mg v Harmony I. Jelikož zásadní nerovnováha vedla k porovnávání výsledků se shlukováním pracovišť nebo bez něj, nejkonzervativnější přístup vykazoval nepodstatné snížení skóre ESS s pitolisantem v porovnání s placebem (pitolisant-placebo=-1,94 s $p=0,065$). Výsledky četnosti kataplexie při 18 mg denně nebyly konzistentní s výsledky první pivotní studie (36 mg denně).

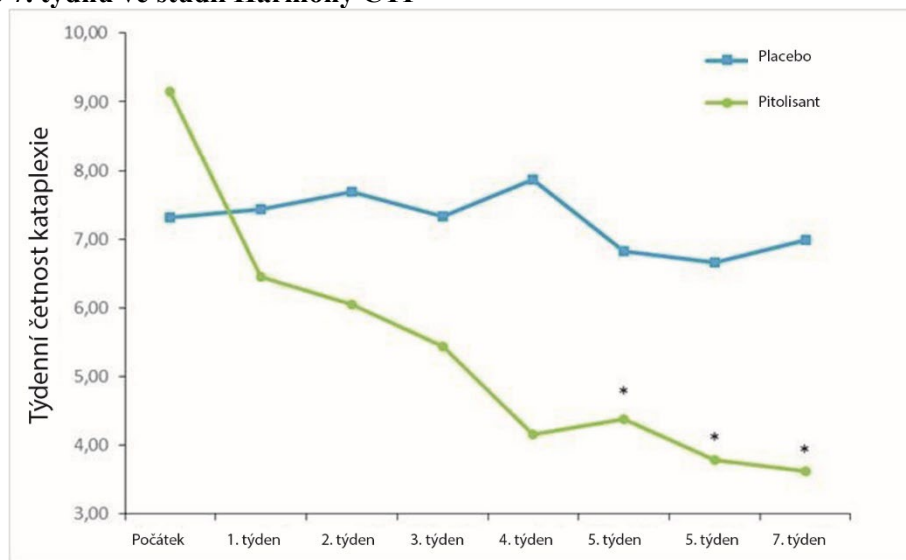
Zlepšení ve dvou objektivních testech bdělosti a pozornosti, MWT a SART, bylo u pitolisantu významné oproti placebu ($p=0,009$ a $p=0,002$) a nepodstatné oproti modafinilu ($p=0,713$ a $p=0,294$).

Harmony CTP, podpůrná, dvojitě zaslepená, randomizovaná studie v paralelních skupinách, pitolisant oproti placebu, byla navržena ke stanovení účinnosti pitolisantu u pacientů s vysokou četností kataplexie při narkolepsii. Primárním cílovým parametrem pro účinnost byla změna v průměrném počtu atak kataplexie za týden mezi 2 týdny od počátku studie a 4 týdny doby stabilní léčby na konci studie. Studie se zúčastnilo 105 narkoleptických pacientů s vysokou počáteční četností výskytu kataplexie za týden (54 pacientům byl podáván pitolisant a 51 placebo). Dávkování bylo zahájeno na 4,5 mg jedenkrát denně a bylo zvyšováno v závislosti na reakci a toleranci na 9 mg, 18 mg nebo 36 mg jedenkrát denně v týdenním intervalu. Většina pacientů (65 %) dosáhla dávkování 36 mg jedenkrát denně.

Co se týče primárního cílového parametru účinnosti, týdenní četnosti kataplektických epizod (WRC – Weekly Rate of Cataplexy episodes), výsledky při podávání pitolisantu byly výrazně lepší v porovnání

s placebo skupinou ($p < 0,0001$), s progresivním 64% snížením od počátku studie do konce léčby (obrázek 2). Při zahájení léčby byl geometrický průměr WRC 7,31 (medián=6,5 [4,5; 12]) a 9,15 (medián=8,5 [5,5; 15,5]) ve skupině s placebem, resp. skupině s pitolisantem. V průběhu stabilní doby (do konce léčby) geometrický průměr WRC klesl na 6,79 (medián=6 [3; 15]) a 3,28 (medián=3 [1,3; 6]) v placebo skupině, resp. ve skupině užívající pitolisant u pacientů, kteří zažili nejméně jednu epizodu kataplexie. Pozorovaná WRC ve skupině užívající pitolisant byla zhruba poloviční oproti placebo skupině: velikost účinku pitolisantu v porovnání s placebem byla shrnuta poměrem četností $rR(Pt/Pb)$, $rR=0,512$; 95 %CI [0,435 až 0,603]; $p < 0,0001$). Velikost účinku pitolisantu v porovnání s placebem na základě modelu pro WRC na základě BOCF se středem stanoveným jako fixní účinek byla 0,581, 95 %CI [0,493 až 0,686]; $p < 0,0001$.

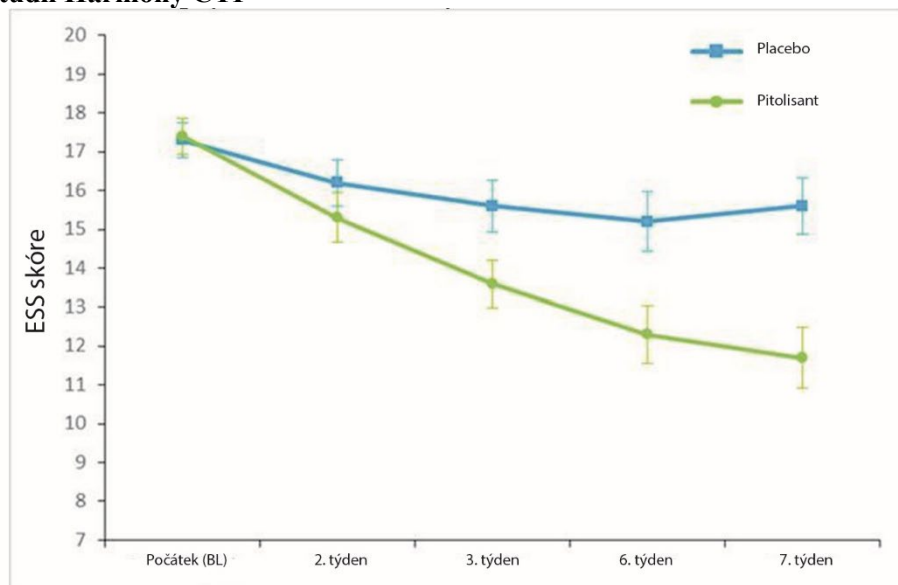
Obrázek 2: Změny týdenní četnosti kataplektických epizod (geometrický průměr) od počátku studie do 7. týdnu ve studii Harmony CTP



* $p < 0,0001$ vs. placebo

Účinek pitolisantu na EDS byl v této populaci také hodnocen pomocí skóre na ESS. Ve skupině užívající pitolisant skóre na ESS výrazně kleslo mezi počátkem studie a koncem léčby v porovnání s placebem při pozorované průměrné změně $-1,9 \pm 4,3$ a $-5,4 \pm 4,3$ (průměr \pm směrodatná odchylka) u placebo, resp. pitolisantu, ($p < 0,0001$) (obrázek 3). Tento účinek na EDS byl potvrzen výsledky testu udržení bdělosti (MWT). Geometrický průměr poměrů ($MWT_{Konec}/MWT_{Počátek}$) byl 1,8 (95 % CI 1,19; 2,71, $p=0,005$). Hodnota MWT ve skupině užívající pitolisant byla o 80 % vyšší než u placebo skupiny.

Obrázek 3: Změny skóre na Epworthské škále spavosti (ESS) (průměr ± SEM) od počátku po 7. týden ve studii Harmony CTP



Otevřená dlouhodobá studie fáze III (HARMONY III) hodnotila dlouhodobou bezpečnost pitolisantu u pacientů trpících narkolepsií (s kataplexií nebo bez ní) po dobu 12 měsíců s prodloužením až na 5 let. Do sledovacího období v délce 12 měsíců bylo zařazeno 102 narkoleptických pacientů s kataplexií nebo bez ní. Prvních 12 měsíců dokončilo 68 pacientů. 45, 38, 34 a 14 pacientů dokončilo prodloužené sledovací období v délce 2, 3, 4 a 5 let.

U 85 % pacientů byla během studie podávána maximální dávka 36 mg/den. Po 12 měsících léčby bylo dosažené zlepšení EDS hodnocené podle skóre ESS pacientů ve studii stejné jako zlepšení pozorované v jiných studiích prováděných u narkoleptických pacientů. Pokles průměrného skóre ESS (SD) po 1 roce byl -3,62 (4,63).

Po 12 měsících léčby pitolisantem se zlepšil výskyt symptomů jako např. spánková ataka, spánková paralýza, kataplexie a halucinace.

Nevyskytly se žádné zásadní bezpečnostní hrozby. Hodnocení bezpečnosti bylo podobné výsledkům hlášeným v předchozích studiích, kdy byl pitolisant podáván pouze po dobu 3 měsíců v dávce 36 mg jednou denně.

Pediatrická populace

Účinnost pitolisantu v dávce až 36 mg jednou denně byla studována při léčbě narkolepsie s kataplexií nebo bez ní u dětí ve věku od 6 do méně než 18 let v 8týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami. Zahrnovala 110 pacientů (72 pacientů ve skupině s pitolisantem, 38 ve skupině s placebem). Dávkování bylo zahájeno na 4,5 mg jedenkrát denně a bylo zvyšováno v závislosti na odpovědi a toleranci na 18 mg nebo 36 mg jedenkrát denně v týdenním intervalu. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg zůstala maximální dávka 18 mg. Většina pacientů (60 %) dosáhla dávkování 36 mg jedenkrát denně. 35 pacientů (31,8 %) bylo ve věku 6 až 11 let a 75 pacientů (68,2 %) bylo ve věku 12 až méně než 18 let. K posouzení účinnosti pitolisantu na nadměrnou denní spavost (EDS) a kataplexii (CTP) bylo jako primární kritérium účinnosti použito celkové skóre Ullanlinnovy škály narkolepsie (UNS) hodnocené jako změna od výchozího stavu do konce dvojitě zaslepeného období. Odhad LS rozdílu průměrných hodnot (SE) [95% CI] UNS mezi léčebnými skupinami (pitolisant minus placebo) byl -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99], $p=0,0073$. Sekundární cílové parametry zahrnovaly dětskou škálu denní spavosti (PDSS), dílčí skóre UNS-kataplexie (CTP) a týdenní míru kataplexie (WRC). Odhad LS rozdílu průměrných hodnot (SE) [95% CI] PDSS mezi léčebnými skupinami (pitolisant minus placebo) byl -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31], $p=0,0015$. V podskupině pacientů s narkolepsií 1. typu, kteří neměli při zařazení požadovanou minimální úroveň kataplexie ($n=61$ ve skupině s pitolisantem; $n=29$ ve skupině s placebem), byl odhad LS rozdílu průměrných hodnot (SE) [95% CI] dílčího skóre UNS-CTP mezi léčebnými skupinami (pitolisant minus placebo) -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], $p=0,0229$ a poměr mezi

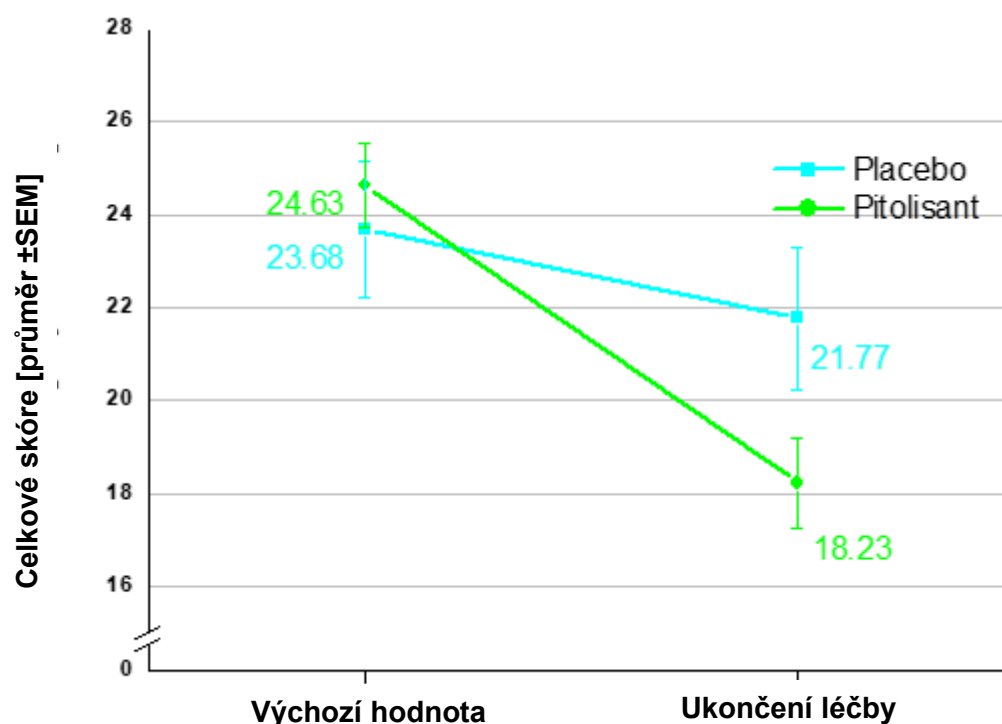
WRC ve skupině s pitolisantem a WRC ve skupině s placebem, upravený podle výchozího stavu, byl ve prospěch pitolisantu (0,42 [95% CI: 0,18; 1,01], p=0,0540).

Tabulka 1: přehled výsledků z hodnocení bezpečnosti po 8 týdnech pediatrické studie fáze 3

| | Placebo (n = 38) | Pitolisant (n = 72) |
|---|------------------|----------------------|
| Ullanlinnova škála narkolepsie (UNS) | | |
| <i>Celkové skóre</i> | | |
| Průměrná výchozí hodnota (SD) | 23,68 (9,08) | 24,63 (7,80) |
| Průměrná hodnota na konci léčby (SD) | 21,77 (9,25) | 18,23 (8,14) |
| Průměrná LS (SE) – změna z výchozí hodnoty | -2,60 (1,35) | -6,29 (1,14) |
| Odhad, 95% CI | | -3,69 (-6,38; -0,99) |
| Hodnota p | | 0,0073 |
| Hodnocení dětské denní spavosti | | |
| Průměrná výchozí hodnota (SD) | 20,00 (3,49) | 20,16 (3,64) |
| Průměrná hodnota na konci léčby (SD) | 17,96 (5,60) | 14,57 (5,37) |
| Průměrná LS (SE) – změna z výchozí hodnoty | -2,11 (0,89) | -5,53 (0,66) |
| Odhad, 95% CI | | -3,41 (-5,52; -1,31) |
| Hodnota p | | 0,0015 |
| | Placebo (n = 29) | Pitolisant (n = 61) |
| Dílič skóre UNS-kataplexie* | | |
| Průměrná výchozí hodnota (SD) | 9,03 (4,33) | 8,93 (3,96) |
| Průměrná hodnota na konci léčby (SD) | 8,07 (4,62) | 6,02 (4,00) |
| Průměrná LS (SE) – změna z výchozí hodnoty | -1,12 (0,64) | -2,88 (0,44) |
| Odhad, 95% CI | | -1,77 (-3,29; -0,24) |
| Hodnota p | | 0,0229 |
| Týdenní míra kataplexie* | | |
| Průměrná výchozí hodnota (SD) | 13,44 (26,92) | 8,63 (17,73) |
| Průměrná LS (SE) – změna z výchozí hodnoty | 5,05 (0,37) | 2,14 (0,27) |
| Odhad, 95% CI | | 0,42 (0,18; 1,01) |
| Hodnota p | | 0,0540 |

*měřeno pouze u pacientů s narkolepsií 1. typu

Obrázek 4 Změna průměrného celkového skóre Ullanlinnovy škály narkolepsie (průměr ± SEM) od výchozího stavu do konce léčby (celý soubor analýz)



Výchozí hodnota = [skóre V1 (D-14) + skóre V2 (D0)]/2

Konec léčby=[skóre V6 (D49) + skóre V7 (D56)]/2

SEM = standardní chyba průměru

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice pitolisantu u zdravých dobrovolníků byla hodnocena v rámci studií s účastí více než 200 subjektů, které dostávaly dávky pitolisantu v jediném podání až do 216 mg po dobu až 28 dnů.

Absorpce

Pitolisant se dobře a rychle vstřebává a maximální koncentrace v plazmě dosahuje zhruba tři hodiny po podání.

Distribuce

Pitolisant vykazuje vysokou míru vazby na bílkoviny v séru (>90 %) se zhruba stejnou distribucí mezi erytrocyty a plazmou.

Biotransformace

Metabolismus pitolisantu u člověka je plně charakterizován. Hlavními nekonjugovanými metabolity jsou hydroxylované deriváty v několika pozicích a štěpené formy pitolisantu vedoucí k neaktivnímu hlavnímu metabolitu ve formě karboxylové kyseliny, jež se nalézá v moči a v séru. Tvoří se za působení CYP3A4 a CYP2D6. Bylo identifikováno několik konjugovaných metabolitů. Hlavními konjugovanými metabolity (neaktivními) jsou dva glycinové konjugáty acidického metabolitu pitolisantu a glukuronid ketonového metabolitu monohydroxy desaturovaného pitolisantu.

U jaterních mikrozomů pitolisant a jeho hlavní metabolity nezpůsobují výraznou inhibici působení cytochromů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 nebo CYP3A4 a izoforem uridin difosfát-glukuronosyltransferázy UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7 až do koncentrace 13,3 μM, což je hladina výrazně vyšší, než hladiny dosažené při podávání terapeutických dávek. Pitolisant je inhibitor CYP2D6 se střední účinností ($IC_{50} = 2,6 \mu M$).

Pitolisant indukuje CYP3A4, CYP1A2 a CYP2B6 *in vitro*. Předpokládají se klinicky relevantní interakce se substráty CYP3A4 a CYP2B6 a při extrapolaci substráty UGT, CYP2C a P-gp (viz bod 4.5).

Studie *in vitro* naznačují, že pitolisant není substrátem ani inhibitorem lidského P-glykoproteinu a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein). Pitolisant není substrát OATP1B1, OATP1B3. Při testované koncentraci pitolisant není silným inhibitorem OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 nebo MATE2K. Pitolisant vykazuje více než 50% inhibici OCT1 (organický kationtový transportér 1) při 1,33 μM, extrapolovaná IC_{50} pitolisantu je 0,795 μM (viz bod 4.5).

Eliminace

Pitolisant má poločas rozpadu v plazmě 10-12 hodin. Po opakovaném podávání je ustáleného stavu dosaženo po 5-6 dnech podávání, což vede ke zvýšenému množství v séru kolem 100 %. Interindividuální variabilita je poměrně vysoká, u některých dobrovolníků s vysokým profilem (bez potíží s tolerancí).

Eliminace probíhá převážně prostřednictvím moči (zhruba 63 %) přes inaktivní nekonjugovaný metabolit (BP2.951) a glycin konjugovaný metabolit. 25 % dávky je vylučováno ve vydechaném vzduchu a malý zlomek (<3 %) byl nalezen ve stolici, přičemž množství pitolisantu nebo BP2.951 bylo zanedbatelné.

Linearita/nelinearita

Při zdvojnásobení dávky pitolisantu z 27 na 54 mg se $AUC_{0-\infty}$ zvýšila zhruba o 2,3.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů ve věku 68 až 80 let se farmakokinetika pitolisantu nelišila od mladších pacientů (18 až 45 let). Nad 80 let kinetika vykazovala mírné odlišnosti bez klinické relevance. U starších osob jsou dostupné pouze omezené údaje. Dávku je tedy nutné upravit v závislosti na stavu ledvin a jater (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (fáze 2 až 4 podle mezinárodní klasifikace chronického onemocnění ledvin, tj. rozsah clearance kreatininu 15 až 89 ml/min), C_{max} a AUC měly tendenci 2,5 násobného zvyšování bez dopadu na poločas rozpadu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) nebyly zaznamenány žádné výrazné změny ve farmakokinetice v porovnání s normální zdravou populací dobrovolníků. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) došlo ke 2,4násobnému zvýšení AUC a zdvojnásobení poločasu rozpadu (viz bod 4.2). Farmakokinetika pitolisantu po opakovaném podávání u pacientů s poruchou funkce jater zatím nebyla hodnocena.

Pomalí metabolizátoři CYP2D6

Expozice pitolisantu byla u pomalých metabolizátorů CYP2D6 vyšší po jednorázové dávce i v ustáleném stavu; C_{max} a $AUC_{(0-tau)}$ byly 1. den přibližně 2,7krát resp. 3,2krát větší a 7. den 2,1krát resp. 2,4krát. Poločas pitolisantu v séru byl u pomalých metabolizátorů CYP2D6 delší než u rychlých metabolizátorů.

Rasa

Vliv rasy na metabolismus pitolisantu nebyl hodnocen.

Pediatriká populace

Farmakokinetika pitolisantu v dávce 18 mg u dětí od 6 do méně než 18 let s narkolepsií byla studována v multicentrické studii s jednou dávkou. V populační PK analýze s modelem závislým na tělesné hmotnosti je ve srovnání s dospělými pacienty systémová expozice pitolisantu v dávce 18 mg odhadovaná pomocí C_{max} a AUC_{0-10h} přibližně 3krát vyšší u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg a 2krát vyšší u dospívajících s tělesnou hmotností nad 40 kg. Proto má být titrace dávky u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg zahájena na nejnižší dávce 4,5 mg a nejvyšší dávka je stanovena na 18 mg (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po 1 měsíci u myši, 6 měsících u potkanů a 9 měsících u opic byla úroveň bez výskytu nežádoucích účinků (NOAEL) 75, resp. 30 a 12 mg/kg/den, p.o., což znamená terapeutický index 9, resp. 1 a 0,4 v porovnání s expozicí přípravku v terapeutických dávkách u člověka. U potkanů se při T_{max} vyskytly přechodné reverzibilní křečové epizody, které lze připsat převážně metabolitu, který se hojně vyskytuje u tohoto druhu, ale nikoli u člověka. U opic byly při nejvyšších dávkách zaznamenány přechodné klinické znaky spojené s CNS jako zvracení, třes a křeče. U nejvyšších dávek nebyly zaznamenány žádné histopatologické změny u opic. U potkanů byly u nejvyšších dávek zaznamenány omezené histopatologické změny v některých orgánech (játra, duodenum, brzlík, nadledviny a plíce).

Pitolisant nebyl genotoxický, ani kancerogenní.

Teratogenní účinek pitolisantu byl pozorován u mateřsky toxických dávek (terapeutický index teratogenity <1 u potkanů a králíků). U vysokých dávek pitolisant indukoval abnormality morfologie spermií a snižoval motilitu bez závažných dopadů na indexy fertility u potkaních samců a snižoval procento živých zárodků a zvyšoval postimplantační ztrátu i potkaních samic (terapeutický index 1). Důsledkem bylo zpoždění postnatálního vývoje (terapeutický index 1).

U zvířat pitolisant/metabolity prostoupily bariérou placenty.

Studie toxicity u potkaních mláďat odhalily, že podávání pitolisantu ve vysokých dávkách vyvolalo mortalitu související s dávkou a křečové epizody, které lze připsat metabolitu vyskytujícímu se hojně u potkanů, ale nikoli u člověka.

Pitolisant blokoval hERG kanál s IC_{50} překračující terapeutické koncentrace a indukoval mírné prodloužení QTc u psů.

V preklinických studiích byly provedeny studie závislosti a náchylnosti ke zneužívání léčiva u myši, opic a potkanů. Nebylo však možné dosáhnout definitivního závěru u studií tolerance, závislosti a samopodání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Krospovidon (typ A)
Mastek
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Poly(vinylalkohol)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Wakix 4,5 mg tablety

3 roky

Wakix 18 mg tablety

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádná zvláštní opatření pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, dětskou pojistkou a desikantem (silikagel).

Lahvička s 30 nebo 90 potahovanými tabletami.

Wakix 4,5 mg

Dostupný v balení s 1 lahvičkou o obsahu 30 tablet.

Wakix 18 mg

Dostupný v balení s 1 lahvičkou o obsahu 30 tablet nebo v balení s 1 lahvičkou o obsahu 90 tablet nebo ve vícenásobném balení obsahujícím 90 tablet (3 lahvičky po 30 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: *31. března 2016*
Datum posledního prodloužení registrace: 17/12/2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURs)**

Požadavky pro předkládání PSURs pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c, odst. 7 Směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

| Popis | Termín splnění |
|---|---------------------------|
| Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Multicentrická, neintervenční, poregistrační studie bezpečnosti pro dokumentaci užívání léčivého přípravku Wakix a shromažďování informací o bezpečnosti přípravku Wakix při užívání v běžné lékařské praxi. | Závěrečná zpráva: 1Q 2025 |

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Wakix 4,5 mg potahované tablety
pitolisantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 4,45 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1068/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Wakix 4,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Wakix 4,5 mg potahované tablety
pitolisantum
perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tablet

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Wakix 18 mg potahované tablety
pitolisantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 17,8 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1068/002 30 potahovaných tablet
EU/1/15/1068/004 90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Wakix 18 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCEČETNÉHO BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 90 (3 x 30) TABLET – BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Wakix 18 mg potahované tablety
pitolisantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 17,8 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení, nemůže být prodávána samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1068/003 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Wakix 18 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCEČETNÉ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 90 (3 x 30) TABLET – VČETNĚ BLUE BOXU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Wakix 18 mg potahované tablety
pitolisantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 17,8 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 90 (3 balení po 30) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/15/1068/003 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Wakix 18 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Wakix 18 mg potahované tablety
pitolisantum
perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 tablet
90 tablet

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Wakix 4,5 mg potahované tablety Wakix 18 mg potahované tablety pitolisantum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Wakix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Wakix užívat
3. Jak se přípravek Wakix užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Wakix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Wakix a k čemu se používá

Wakix obsahuje léčivou látku pitolisant. Je to přípravek používaný k léčbě dospělých, dospívajících a dětí od 6 let s narkolepsií s kataplexií nebo bez kataplexie.

Narkolepsie je porucha, která způsobuje nadměrnou denní spavost a tendenci náhle usínat v nevhodných situacích (spánkové ataky). Kataplexie je nástup náhlé svalové slabosti nebo paralýzy (ochrnutí) bez ztráty vědomí v reakci na náhlý emocionální podnět, jako je vztek, strach, radost, smích nebo překvapení.

Léčivá látka pitolisant se váže na receptory mozkových buněk, které jsou zapojeny do stimulace bdělosti. Tím pomáhá potlačovat denní spavost a kataplexii a podporuje bdělost.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Wakix užívat

Neužívejte přípravek Wakix:

- jestliže jste alergický(á) na pitolisant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte vážné problémy s játry, protože pitolisant se za běžných okolností rozkládá v játrech a u pacientů s výrazně sníženou funkcí jater může dojít k hromadění nadměrného množství léčivé látky.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Wakix se poradte se svým lékařem, jestliže se Vás týká kterákoli z níže uvedených situací:

- Trpěl(a) jste úzkostí nebo depresí s myšlenkami na sebevraždu.
- Máte problémy s játry nebo ledvinami. V takovém případě může být nutné upravit dávkování.
- Máte žaludeční vřed nebo užíváte léky, které mohou dráždit Váš žaludek, jako jsou protizánětlivé léky, protože při užívání přípravku Wakix byly hlášeny žaludeční reakce.
- Trpíte obezitou nebo anorexií. Při užívání přípravku Wakix může dojít ke změně Vaší tělesné hmotnosti (zvýšení nebo snížení).
- Máte problémy se srdcem. Bude nutné, aby Váš lékař prováděl při užívání přípravku Wakix pravidelné kontroly.
- Máte těžkou epilepsii.

Pokud se Vás týká kterákoli situace z výše uvedených, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem před užitím přípravku Wakix.

Další skutečnosti, o nichž byste se měl(a) poradit se svým lékařem nebo lékárníkem:

Někteří lidé, kteří mají nebo někdy v minulosti měli psychiatrickou poruchu, hlásili při užívání tohoto přípravku sebevražedné myšlenky. Ihned informujte svého lékaře, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky (viz bod 4). Možná budete chtít zvážit, že požádáte člena rodiny nebo blízkého přítele, aby vám pomohli sledovat známky deprese nebo jiné změny ve vašem chování.

Děti

Děti ve věku do 6 let nemají užívat přípravek Wakix.

Další léčivé přípravky a přípravek Wakix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Wakix může ovlivňovat účinek jiných léků a stejně tak jiné léčivé přípravky mohou ovlivňovat účinek přípravku Wakix. Váš lékař možná bude muset upravit dávkování přípravku.

Zvláštní opatření je nutné dbát zejména, pokud užíváte přípravek Wakix společně s některými přípravky k léčbě deprese (např. imipramin, klomipramin a mirtazapin) a některými léky k léčbě alergických stavů (antihistaminika, např. feniramin- maleinát, chlorfenamin, difenhydramin, promethazin, mepyramin, doxylamin).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků: rifampicin (antibiotikum), fenytoin, karbamazepin a fenobarbital (převážně užívané ke kontrole epileptických záchvatů), chinidin, digoxin (používá se k léčbě abnormálního srdečního rytmu), paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, duloxetin (k léčbě deprese), třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) rostlinný přípravek k léčbě deprese, bupropion (antidepresivum pro snadnější odvykání kouření), cinakalcet (léčba poruch příštítných tělísek), terbinafin (používá se k léčbě plísňových infekcí), metformin, repaglinid (používá se k léčbě cukrovky), docetaxel, irinotekan (používá se k léčbě rakoviny), cisaprid (používá se k léčbě žaludečního refluxu), pimozid (používá se k léčbě některých duševních poruch), halofantrin (léčba malárie), efavirenz (protivirový přípravek k léčbě HIV), morfin, paracetamol (léčba bolesti), dabigatran (používá se k léčbě žilních obtíží), warfarin (používá se k léčbě srdečních chorob), probenecid (používaný k léčbě dny a dnové artritidy). Pitolisant lze použít s modafinilem nebo natrium-oxybutyrátem.

Wakix může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, je tedy nutné používat alternativní metodu účinné antikoncepce (viz bod „Těhotenství“).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Wakix se nemá užívat během těhotenství, pokud tak neurčí lékař. Není k dispozici dostatek informací pro určení, zda je s užíváním přípravku Wakix během těhotenství spojeno nějaké konkrétní riziko. Pokud jste žena, musíte v průběhu léčby přípravkem Wakix a nejméně 21 dní po ukončení léčby používat antikoncepci. Vzhledem k tomu, že Wakix může snižovat účinnost hormonální antikoncepci, je nutné používat alternativní metodu účinné antikoncepce.

Kojení

U zvířat přípravek Wakix přecházel do mateřského mléka. Pacientky užívající přípravek Wakix musí přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nutné dbát zvýšené opatrnosti v případě činností, které vyžadují pozornost, jako například řízení nebo práce se stroji. Pokud si nejste jistý(á), zda Váš stav nemá negativní dopad na Vaši schopnost řídit, obraťte se na svého lékaře.

3. Jak se přípravek Wakix užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí

Léčba se za normálních okolností zahajuje dávkou 9 mg jedenkrát denně a postupně se zvyšuje v průběhu tří týdnů na nejvhodnější dávku. Váš lékař může kdykoli dávku zvýšit nebo snížit v závislosti na tom, jak dobře u Vás přípravek zabírá a jak dobře ho snášíte.

Než pocítíte účinek přípravku, může to trvat několik dní. Maximální účinek se obvykle projevuje po několika týdnech.

Neprovádějte změny dávkování přípravku Wakix na základě vlastního rozhodnutí. Veškeré změny dávkování musí být předepsány a kontrolovány Vaším lékařem.

V případě dávky 4,5 mg užíjte jednu 4,5mg tabletu.

V případě dávky 9 mg užíjte dvě 4,5mg tablety.

V případě dávky 18 mg užíjte jednu 18mg tabletu.

V případě dávky 36 mg užíjte dvě 18mg tablety.

Dospívající a děti od 6 let

Léčba se za normálních okolností zahajuje dávkou 4,5 mg jednou denně a postupně se zvyšuje v průběhu tří týdnů na nejvhodnější dávku (viz výše).

Pokud je Vaše tělesná hmotnost nižší než 40 kg, nemáte užívat více než 18 mg denně.

Přípravek Wakix užívejte perorálně (ústí) jednou denně ráno se snídaní.

Neužívejte dávku přípravku Wakix odpoledne, mohlo by pak pro Vás být obtížné usnout.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Wakix, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Wakix, okamžitě kontaktujte pohotovost v nejbližší nemocnici nebo informujte svého lékaře či lékárníka. Může se u Vás vyskytnout bolest hlavy, bolest břicha, nevolnost nebo podráždění. Můžete mít také potíže s usínáním. Tuto příbalovou informaci a případně zbylé tablety vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Wakix

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Wakix, užíjte další dávku v obvyklý čas, nezdvojnásobujte dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Wakix

Přípravek Wakix byste měl(a) dále užívat po dobu určenou Vaším lékařem. S užíváním přípravku Wakix nepřestávejte náhle na základě vlastního rozhodnutí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- Potíže při usínání, pocit úzkosti, podrážděnost, depresivní pocity, potíže se spánkem
- Bolest hlavy, točení hlavy (závrat'), ztráta rovnováhy, třes
- Nevolnost, zvracení, zažívací potíže
- Únava

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- Pocení
- Snížená nebo zvýšená chuť k jídlu
- Otok
- Nervozita, vidění nebo slyšení věcí, které neexistují
- Změny emocí
- Abnormální sny
- Napětí
- Obtíže při usínání na začátku noci, uprostřed noci, nebo na konci noci, obtíže udržet souvislý spánek, nadměrná spavost, ospalost
- Stav lhostejnosti s nedostatkem emocí
- Noční můry
- Pocity neklidu a neschopnost udržet se v klidu
- Panické reakce
- Sebevražedné myšlenky
- Pozměněný nebo zvýšený sexuální zájem
- Náhlé nebo přechodné epizody svalové slabosti, nekontrolovatelných svalových křečí nebo pohybů jedné nohy
- Narušení pozornosti
- Migréna
- Epilepsie
- Slabost
- Narušení pohybů, pomalé pohyby těla
- Pocit brnění, lechtání, píchání nebo pálení kůže
- Náhlé a nepředvídatelné fáze hybnosti a nehybnosti
- Pocit vrávorání
- Snížená ostrost vidění, abnormální stahy nebo tiky očního víčka
- Slyšení zvuků bez přítomnosti vnějšího zdroje zvuku
- Abnormální tlukot srdce, pomalý nebo rychlý tep, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, návaly horka

- Zívání
- Sucho v ústech
- Průjem, bolest břicha, nepříjemný pocit nebo bolest v břišní oblasti, zácpa, pálení žáhy, bolest a nepříjemné pocity v žaludku, zánět žaludku, nadměrná kyselost zažívacího ústrojí
- Svědění, neobvyklé zarudnutí kůže v oblasti nosu a tváří, nadměrné pocení
- Bolest kloubů, bolest zad, svalová ztuhlost, svalová slabost, bolest svalů a kostí, bolest prstů na nohou a na rukou
- Abnormální močení
- Nepravidelné krvácení z dělohy
- Ztráta síly nebo extrémní únava, bolest na hrudi, malátnost, otok
- Nárůst tělesné hmotnosti, úbytek tělesné hmotnosti, abnormální srdeční činnost (EKG), abnormální krevní obraz s ohledem na funkci jater.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 pacientů):

- Ztráta chuti k jídlu, zvýšená chuť k jídlu
- Abnormální chování, zmatený stav, depresivní nálada, podrážděnost, pocity emoční a duševní nepohody, pocity slyšení nebo vidění věcí, které neexistují během spánku
- Ztráta vědomí, tenzní bolesti hlavy, potíže s pamětí, nízká kvalita spánku
- Nepříjemné pocity v břiše, obtížné nebo bolestivé polykání, plynatost, zánět zažívacího ústrojí
- Kožní infekce, abnormálně vysoká citlivost na sluneční světlo
- Bolest krku, bolest na hrudi
- Spontánní potrat
- Bolest, noční pocení, pocit útlaku
- Vysoká koncentrace enzymu kreatininfosfokinázy v krvi, abnormální celkový fyzický stav, změna elektrických záznamů srdce (EKG)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Wakix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Wakix obsahuje

Léčivou látkou je pitolisantum.

Wakix 4,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantum 4,45 mg.

Wakix 18 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pitolisanti hydrochloridum odpovídající pitolisantium 17,8 mg.

Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krospovidon Typu A, mastek, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, poly(vinylalkohol), oxid titaničitý (E 171), makrogol 3350.

Jak přípravek Wakix vypadá a co obsahuje toto balení

Wakix 4,5 mg jsou bílé, kulaté, potahované tablety o průměru 3,7 mm, bikonvexního tvaru s označením „5“ na jedné straně.

Wakix 18 mg jsou bílé, kulaté, potahované tablety o průměru 7,5 mm, bikonvexního tvaru s označením „20“ na jedné straně.

Wakix se dodává v lahvičce s 30 nebo 90 tabletami.

Wakix 4,5 mg: Dostupný v balení s 1 lahvičkou o obsahu 30 tablet.

Wakix 18 mg: Dostupný v balení s 1 lahvičkou o obsahu 30 tablet nebo v balení s 1 lahvičkou o obsahu 90 tablet nebo ve vícenásobném balení obsahujícím 90 tablet (3 lahvičky po 30 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francie

Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

GTS Solution
+40 21 528 02 92
info@gotosolution.com

Lietuva

UAB Norameda
+370 5 2306499
info@norameda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

BIOXA Therapeutics (Czech) s.r.o.

+420 606 501 778

info@bioxa.cz**Danmark**Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland
B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com**Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

info@bioprojet.de**Eesti**

UAB Norameda Eesti filiaal

+372 514 2118

info@norameda.com**Ελλάδα**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**España**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**France**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Hrvatska**

Lenis farmacevtika d.o.o.

+386 1 23 50 700

info@lenis.si**Ireland**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Ísland**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Italia**

Bioprojet Italia srl

+39 02 84254830

Magyarország

UAB Norameda

+370 5 2306499

info@norameda.com**Malta**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Nederland**

Bioprojet Benelux N.V.

088 34 34 100

info@bioprojet.nl**Norge**Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland
B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com**Österreich**

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

info@bioprojet.de**Polska**

Norameda Polska Sp. z o.o.

+48 504 278 778

info.pl@norameda.com**Portugal**

Ferrer Portugal, S.A

00351 214 449 600

geral-pt@ferrer.com**România**

GTS Solution

+40 21 528 02 92

info@gotosolution.com**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o.

+386 1 23 50 700

info@lenis.si**Slovenská republika**

BIOXA Therapeutics s.r.o.

+421 907 927 010

info@bioxa.sk**Suomi/Finland**Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland
B.V.

info@bioprojet.it

+46 (0)10 33 50 800
contact@zambongroup.com

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Norameda pārstāvniecība
+371 29272107
info@norameda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.