

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película
Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 5 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 4,45 mg de pitolisant.

Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 20 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 17,8 mg de pitolisant.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo, biconvexo, de 3,7 mm de diámetro y marcado con “5” en una cara.

Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color blanco, redondo, biconvexo, de 7,5 mm de diámetro y marcado con “20” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Wakix está indicado para el tratamiento de la narcolepsia con o sin cataplejía en adultos (ver también sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con trastornos del sueño.

Posología

Wakix se debe administrar con la dosis efectiva más baja, en función de la respuesta y la tolerancia de cada paciente, con un ajuste ascendente de la dosis sin superar la dosis de 36 mg/día:

- Semana 1: dosis inicial de 9 mg (dos comprimidos de 4,5 mg) al día.
- Semana 2: se puede aumentar la dosis a 18 mg (un comprimido de 18 mg) al día o disminuir a 4,5 mg (un comprimido de 4,5 mg) al día.
- Semana 3: se puede aumentar la dosis a 36 mg (dos comprimidos de 18 mg) al día.

En cualquier momento se puede disminuir (hasta 4,5 mg al día) o aumentar (hasta 36 mg al día) la dosis en función de la valoración del médico y la respuesta del paciente.

La dosis diaria total se debe administrar como una dosis única por la mañana durante el desayuno.

Mantenimiento de la eficacia

Como los datos relacionados con la eficacia a largo plazo son escasos (ver sección 5.1), el médico deberá evaluar con regularidad la eficacia continuada del tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de escasos datos en personas de edad avanzada. Por tanto, se debe ajustar la dosis con arreglo a la situación de su función renal y hepática.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis máxima diaria debe ser de 18 mg.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), dos semanas después de iniciar el tratamiento se puede aumentar la dosis diaria sin superar la dosis máxima de 18 mg (ver sección 5.2). Pitolisant está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 4.3).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pitolisant en niños de entre 0 y 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos psiquiátricos

Pitolisant se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos como pueda ser un cuadro de ansiedad grave o depresión grave con riesgo de ideas de suicidio.

Insuficiencia hepática o renal

Pitolisant se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), y debe ajustarse la pauta posológica con arreglo a la sección 4.2.

Trastornos digestivos

Se han notificado reacciones de trastornos digestivos con pitolisant, por lo que se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos digestivos asociados a la secreción ácida (ver sección 4.8) o cuando se administra de forma conjunta con irritantes gástricos como los corticoesteroides o AINE.

Trastornos de la nutrición

Pitolisant se debe administrar con precaución en pacientes con obesidad grave o anorexia grave (ver sección 4.8). En caso de pérdida de peso importante, el médico debe reconsiderar el tratamiento.

Trastornos cardíacos

En dos estudios específicos sobre el QT, las dosis supraterapéuticas de pitolisant (3-6 veces superior a la dosis terapéutica, es decir de 108 a 216 mg) tuvieron como resultado una prolongación de suave a moderada del intervalo QTc (10-13 ms). En los estudios clínicos, no se identificaron señales específicas relativas a la seguridad cardíaca en dosis terapéuticas de pitolisant. Sin embargo, los pacientes con trastorno cardíaco que siguen un tratamiento conjunto con otros medicamentos que prolongan el QT o que aumentan el riesgo de trastornos de repolarización o que siguen un tratamiento conjunto con medicamentos que aumentan significativamente la razón media de $C_{máx}$ y AUC de pitolisant (ver sección 4.5) o bien los pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.4) se deben vigilar atentamente (ver sección 4.5).

Epilepsia

Se notificaron convulsiones con dosis altas en modelos animales (ver sección 5.3). En los estudios clínicos, se notificó un caso de empeoramiento de la epilepsia en un paciente epiléptico. Se deben tomar precauciones en el caso de pacientes con epilepsia grave.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil tienen que usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y al menos durante 21 días tras la interrupción del tratamiento (basado en la vida media de pitolisant/metabolitos). Pitolisant puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por tanto, se debe utilizar otro método anticonceptivo seguro si la paciente estuviese tomando anticonceptivos hormonales (ver secciones 4.5 y 4.6).

Interacciones farmacológicas

Se debe evitar la combinación de pitolisant con sustratos de CYP3A4 y con un estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5).

Efecto de rebote

No se ha notificado ningún efecto de rebote durante los estudios clínicos. Sin embargo, se debe supervisar la interrupción del tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos (por ejemplo, imipramina, clomipramina y mirtazapina) pueden reducir la eficacia de pitolisant, ya que muestran una actividad antagonista de los receptores H1 de la histamina y pueden posiblemente anular el efecto de la histamina endógena que el tratamiento libera en el cerebro.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos (antagonistas de los receptores H1) que atraviesan la barrera hematoencefálica (por ejemplo, maleato de feniramina, clorfeniramina, difenhidramina, prometazina y mepiramina) pueden reducir la eficacia de pitolisant.

Sustancias que prolongan el QT o que aumentan el riesgo de producir trastornos de repolarización

Se debe vigilar atentamente la combinación con pitolisant (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Medicamentos que afectan al metabolismo de pitolisant

- Inductores enzimáticos

La administración conjunta de pitolisant con rifampicina en dosis múltiples reduce significativamente la razón media de $C_{\text{máx}}$ y AUC de pitolisant en aproximadamente 39% y 50%, respectivamente. Por consiguiente, la administración conjunta de pitolisant con inductores de CYP3A4 potentes (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína) se debe realizar con precaución. En el caso de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), debido a su fuerte efecto inductor de CYP3A4, se deben tomar precauciones cuando se toma al mismo tiempo que pitolisant. Se debe realizar una vigilancia clínica cuando se combinan ambos principios activos, así como un ajuste de la dosis durante la combinación y una semana después del tratamiento con inductores.

- Inhibidores de CYP2D6

La administración conjunta de pitolisant con paroxetina aumenta significativamente la razón media de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-72h} de pitolisant en aproximadamente 47% y 105%, respectivamente. Dada la doble exposición al pitolisant, su administración conjunta con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropión, quinidina, terbinafina y cinacalcet) se debe realizar con precaución. Eventualmente, se podría considerar realizar un ajuste de la dosis durante la combinación.

Medicamentos con los que pitolisant puede afectar al metabolismo

- Sustratos de CYP3A4 y CYP2B6

Según datos *in vitro*, pitolisant y sus principales metabolitos pueden tener un efecto inductor de CYP3A4 y CYP2B6 en concentraciones terapéuticas y, por extrapolación, de CYP2C, UGT y P-gp. No se dispone de datos clínicos sobre la magnitud de esta interacción. Por tanto, la combinación de pitolisant con sustratos de CYP3A4 y con un estrecho margen terapéutico (por ejemplo, inmunodepresores, docetaxel, inhibidores de la proteína quinasa, cisaprida, pimozida y halofantrina) se debe evitar (ver sección 4.4). Con otros sustratos de CYP3A4, CYP2B6 (efavirenz y bupropión), CYP2C (repaglinida, fenitoína y warfarina), P-gp (dabigatrán y digoxina) y UGT (morfina, paracetamol e irinotecan), se deben tomar precauciones a través de un control clínico de su eficacia.

Con los anticonceptivos orales, se debe evitar la combinación con pitolisant y se debe utilizar otro método anticonceptivo fiable.

- Sustratos de OCT1

Pitolisant muestra una inhibición de los OCT1 (transportadores de cationes orgánicos 1) superior al 50% en 1,33 μM , el valor de IC_{50} extrapolado de pitolisant es de 0,795 μM .

Aunque no se establezca la relevancia clínica de este efecto, se recomienda precaución a la hora de administrar pitolisant con un sustrato de OCT1 (por ejemplo, metformina (biguanidas)) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y al menos durante 21 días tras la interrupción del tratamiento (basado en la vida media de pitolisant/metabolitos). Pitolisant/metabolitos puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por tanto, se debe utilizar otro método anticonceptivo seguro si la paciente estuviese tomando anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de pitolisant en mujeres embarazadas o bien estos son muy limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluida teratogenicidad. En ratas, se ha demostrado que pitolisant/metabolitos atraviesa la barrera placentaria (ver sección 5.3).

Pitolisant no se debe utilizar durante el embarazo a menos que los posibles beneficios compensen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado que pitolisant/metabolitos se excreta en la leche materna. Por tanto, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con pitolisant (ver sección 4.3).

Fertilidad

Los estudios en animales han revelado efectos en los parámetros seminales, sin que hubiese ninguna repercusión significativa en la función reproductora de los machos, así como una reducción del porcentaje de fetos vivos en las hembras tratadas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pitolisant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Los pacientes con niveles anormales de somnolencia que toman pitolisant deben ser advertidos de que su estado de vigilia puede no volver a la normalidad. Los pacientes con un nivel excesivo de somnolencia diurna, incluidos los que toman pitolisant, se deben someter con frecuencia a una reevaluación de su nivel de somnolencia y, si procede, ser advertidos de que eviten conducir coches o realizar cualquier otra actividad potencialmente peligrosa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con pitolisant son las siguientes: insomnio (8,4%), cefalea (7,7%), náuseas (4,8%), ansiedad (2,1%), irritabilidad (1,8%), mareo (1,4%), depresión (1,3%), temblores (1,2%), trastornos del sueño (1,1%), fatiga (1,1%), vómitos (1,0%), vértigo (1,0%), dispepsia (1,0%), aumento de peso (0,9%) y dolor en la parte superior del abdomen (0,9%). Las reacciones adversas más graves son la pérdida de peso anormal (0,09%) y los abortos espontáneos (0,09%).

Tabla de reacciones adversas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con pitolisant durante los estudios clínicos con más de 1.094 pacientes narcolépticos, asimismo se incluyen otras indicaciones según el término MedDRA preferente, con arreglo al sistema de clasificación de órganos y a la frecuencia. Las

frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Infecciones e infestaciones		Sudor	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida del apetito Aumento del apetito Retención de líquidos	Anorexia Hiperfagia Trastorno del apetito
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad Irritabilidad Depresión Trastorno del sueño	Agitación Alucinaciones Alucinaciones visuales y auditivas Inestabilidad afectiva Sueños anormales Disomnia Insomnio medio Insomnio inicial Insomnio terminal Nerviosismo Tensión Apatía Pesadillas Inquietud Ataques de pánico Aumento de la libido Disminución de la libido	Comportamiento anormal Estado de confusión Estado depresivo Excitabilidad Pensamientos obsesivos Disforia Alucinaciones hipnopómpicas Síntomas depresivos Alucinaciones hipnagógicas Deterioro mental
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo Temblores	Discinesia Alteración del equilibrio Cataplejía Alteración de la atención Distonía Fenómeno «on and off» Hipersomnia Migraña Hiperactividad psicomotora Síndrome de las piernas inquietas Somnolencia Epilepsia Bradiclesia Parestesia	Pérdida de consciencia Cefalea tensional Deterioro de la memoria Sueño de baja calidad
Trastornos oculares		Agudeza visual disminuida Blefaroespasmó	
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Acúfenos	
Trastornos cardíacos		Extrasístoles Bradicardia	

Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión Bochorno	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezo	
Trastornos digestivos	Náuseas Vómitos Dispepsia	Boca seca Dolor abdominal Diarrea Molestias abdominales Dolor en la parte superior del abdomen Estreñimiento Reflujo gastroesofágico Gastritis Dolor gastrointestinal Hiperacidez Parestesia oral Molestias estomacales	Distensión abdominal Disfagia Flatulencia Odinofagia Enterocolitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Prurito Exantema Hiperhidrosis	Erupción cutánea tóxica Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Lumbago Rigidez muscular Debilidad muscular Artromialgia Mialgia Dolor en una extremidad	Dolor de cuello Dolor torácico musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales			Aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Metrorragia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia Dolor torácico Sensaciones extrañas Malestar Edema Edema periférico	Dolor Sudores nocturnos Sensación de opresión
Pruebas complementarias		Aumento de peso Pérdida de peso Aumento de enzimas hepáticas	Aumento de la creatinfosfoquinasa
		Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma Aumento de la frecuencia cardíaca Aumento de la gamma glutamiltransferasa	Estado físico general anormal Alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma

			Inversión de la onda T en el electrocardiograma
--	--	--	---

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Cefalea e insomnio

Durante los estudios clínicos, se han notificado episodios de cefalea e insomnio (7,7% a 8,4%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de suaves a moderadas. Si persisten los síntomas, se debe considerar reducir la dosis diaria o suspender el tratamiento.

Trastornos gástricos

Se han notificado trastornos digestivos causados por hiperacidez durante los estudios clínicos en el 3,5% de los pacientes que tomaban pitolisant. Estos efectos fueron principalmente de suaves a moderados. Si persisten, se podría iniciar un tratamiento correctivo con un inhibidor de la bomba de protones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Entre los síntomas de sobredosis con Wakix se pueden incluir cefalea, insomnio, irritabilidad, náuseas y dolor abdominal.

Tratamiento

En caso de sobredosis, se recomiendan la hospitalización y el control de las funciones vitales. No se ha identificado un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX11.

Mecanismo de acción

Pitolisant es un potente antagonista/agonista inverso de los receptores H3 de la histamina activo por vía oral que, mediante el bloqueo de los autorreceptores de la histamina, aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas del cerebro, un gran sistema de activación cerebral con proyecciones que se extienden por todo el cerebro. Pitolisant también modula varios sistemas neurotransmisores, aumentando la liberación de acetilcolina, norepinefrina y dopamina en el cerebro. Sin embargo, en el caso de pitolisant no se ha observado ningún aumento de la liberación de dopamina en el complejo estriatal que incluye el núcleo accumbens.

Efectos farmacodinámicos

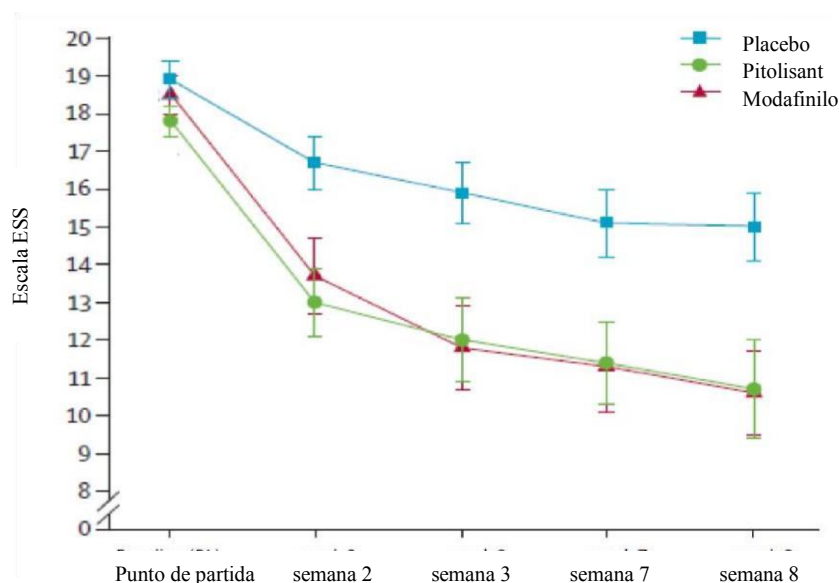
En pacientes narcolépticos con o sin cataplejía, pitolisant mejora el nivel y la duración del estado de vigilia y del estado de alerta diurno, evaluados a través de la medición objetiva de la capacidad para permanecer en estado de vigilia (por ejemplo, la prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT, por sus siglas en inglés)) y de la atención (por ejemplo, la prueba de atención sostenida a la respuesta (SART, por sus siglas en inglés)).

Eficacia clínica y seguridad

La narcolepsia (con o sin cataplejía) es una enfermedad crónica. La eficacia de pitolisant con una dosis de hasta 36 mg administrada una vez al día, para el tratamiento de la narcolepsia con o sin cataplejía se ha establecido en dos importantes estudios doble ciego de grupos paralelos, controlados con placebo, aleatorizados y multicéntricos de 8 semanas de duración (Harmony I y Harmony CTP). Harmony Ibis, un estudio con un diseño similar, se limitaba a una dosis de 18 mg una vez al día. Hasta la fecha, se dispone de una cantidad limitada de datos procedentes de ensayos abiertos sobre la eficacia a largo plazo de Wakix para esta indicación.

El estudio Harmony 1, un estudio pivotal doble ciego de grupos paralelos, controlado con placebo y modafinilo (400 mg/día), aleatorizado y con un ajuste flexible de la dosis, incluía 94 pacientes (31 pacientes tratados con pitolisant, 30 con placebo y 33 con modafinilo). La dosis se inició con 9 mg una vez al día y se aumentó, en función de la respuesta de la eficacia y la tolerancia, a 18 mg o 36 mg una vez al día en intervalos de una semana. La mayoría de los pacientes (60%) alcanzaron la dosis de 36 mg una vez al día. Para evaluar la eficacia de pitolisant en la somnolencia diurna excesiva (EDS, por sus siglas en inglés), se utilizó la escala de somnolencia de Epworth (ESS, por sus siglas en inglés) como criterio principal de eficacia. Los resultados con pitolisant fueron significativamente superiores a los del grupo con placebo (diferencia media: -3,33; IC 95% [-5,83 a -0,83]; $p < 0,05$), aunque no fueron muy distintos a los resultados del grupo con modafinilo (diferencia media: 0,12; IC 95% [-2,5 a 2,7]). El efecto sobre el estado de vigilia de los dos principios activos presentó valores similares (Gráfico 1).

Gráfico 1: Cambios en la escala de somnolencia de Epworth (ESS) (promedio \pm EEM) desde el punto de partida hasta la semana 8 del estudio Harmony 1



El efecto en la ESS se basó en dos análisis clínicos de vigilancia y atención (prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT) ($p=0,044$) y prueba de atención sostenida a la respuesta (SART) ($p=0,053$, no significativo, pero próximo a serlo)).

Los ataques catapléticos en pacientes que presentan síntomas decreció significativamente ($p=0,034$) con pitolisant (-65%) en comparación con el tratamiento con placebo (-10%). La tasa diaria de cataplejía (media geométrica) fue de 0,52 en el punto de partida y de 0,18 en la visita final para pitolisant, y de 0,43 en el punto de partida y de 0,39 en la visita final para placebo, con una razón de tasas de $rR=0,38$ [0,16; 0,93] ($p=0,034$).

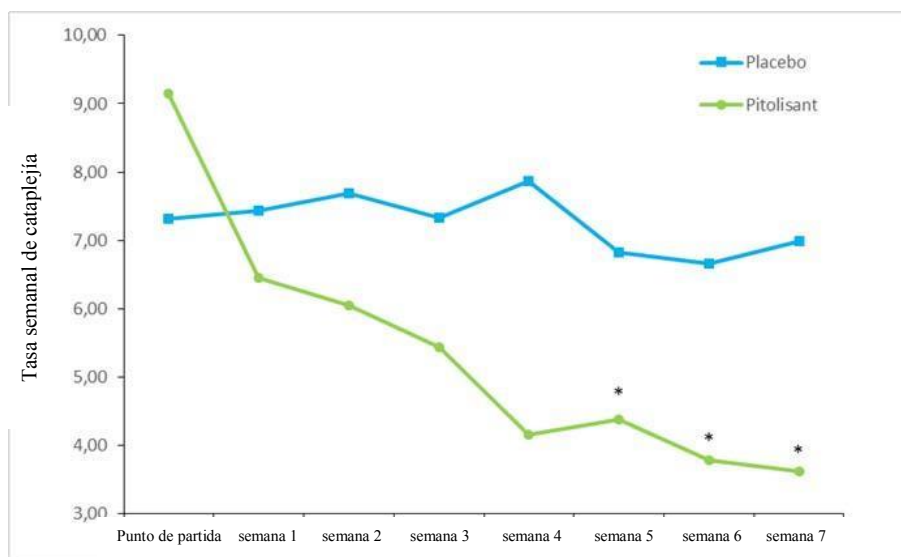
El segundo estudio pivotal (Harmony Ibis) incluía 165 pacientes (67 tratados con pitolisant, 33 con placebo y 65 con modafinilo). El diseño de este estudio era similar al estudio Harmony I, salvo que la dosis máxima de pitolisant a la que llegaba el 75% de los pacientes era de 18 mg una vez al día, en lugar de 36 mg en el caso de Harmony I. Dado que un notable desequilibrio llevó a comparar los resultados con o sin grupos seleccionados de sitios, el enfoque más conservador no mostró ninguna disminución significativa de la escala ESS con pitolisant en comparación con placebo (pitolisant-placebo=-1,94 con $p=0,065$). Los resultados de la tasa de cataplejía con una dosis de 18 mg una vez al día no fueron coherentes con los del primer estudio pivotal (36 mg una vez al día).

Los resultados de las dos pruebas objetivas de estado de vigilia y atención, MWT y SART, mejoraron significativamente con pitolisant con respecto a placebo ($p=0,009$ y $p=0,002$, respectivamente), pero no mejoraron significativamente con respecto a modafinilo ($p=0,713$ y $p=0,294$, respectivamente).

El estudio Harmony CTP, un estudio de apoyo doble ciego de grupos paralelos, aleatorizado y controlado con pitolisant y placebo, se diseñó para establecer la eficacia de pitolisant en pacientes con una alta tasa de frecuencia de cataplejía en la narcolepsia. El criterio principal de valoración de la eficacia era el cambio en el promedio de los ataques catapléticos por semana entre las 2 semanas del punto de partida y las 4 semanas del periodo estable del tratamiento al final del estudio. Se incluyeron 105 pacientes narcolépticos con una alta tasa de frecuencia semanal de cataplejía en el punto de partida (54 pacientes tratados con pitolisant y 51, con placebo). La dosis de inicio fue de 4,5 mg una vez al día y se aumentó, en función de la respuesta de la eficacia y la tolerancia, a dosis de 9 mg, 18 mg o 36 mg una vez al día en intervalos de una semana. La mayoría de los pacientes (65%) alcanzaron la dosis de 36 mg una vez al día.

Con respecto a la tasa semanal de episodios de cataplejía (TSEC), el criterio principal de valoración, los resultados con pitolisant fueron significativamente superiores a los del grupo con placebo ($p < 0,0001$), con una disminución progresiva del 64% del punto de partida al final del tratamiento (Gráfico 2). En el punto de partida, la media geométrica de TSEC fue de 7,31 (mediana=6,5 [4,5; 12]) y de 9,15 (mediana=8,5 [5,5; 15.5]) en los grupos de placebo y pitolisant, respectivamente. Durante el periodo estable (hasta el final del tratamiento), la media geométrica de TSEC disminuyó a 6,79 (mediana=6 [3; 15]) y 3,28 (mediana=3 [1,3; 6]) en los grupos de placebo y pitolisant, respectivamente en pacientes que han tenido al menos un episodio de cataplejía. La TSEC observada en el grupo de pitolisant fue aproximadamente la mitad de la correspondiente al grupo de placebo. La magnitud del efecto de pitolisant en comparación con placebo se resumió con la siguiente razón de tasas: $rR(Pt/Pb)$, $rR=0,512$; IC 95% [0,435 a 0,603]; $p < 0,0001$). La magnitud del efecto de pitolisant en comparación con placebo basado en un modelo de TSEC basado en TUOD con centro como efectos fijos fue de 0,581, IC 95% [0,493 a 0,686]; $p < 0,0001$.

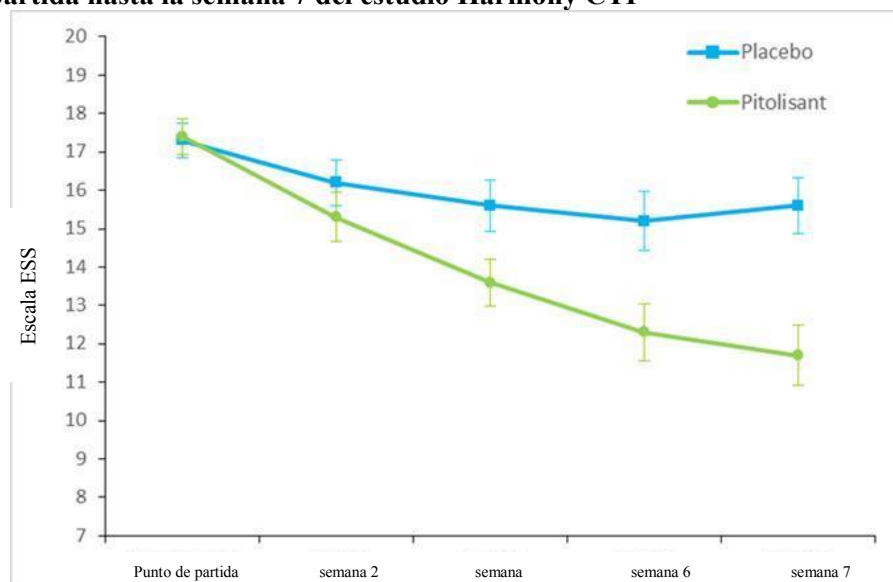
Gráfico 2: Cambios en los episodios semanales de cataplejía (media geométrica) desde el punto de partida hasta la semana 7 del estudio Harmony CTP



*p < 0,0001 frente a placebo

También se evaluó en esta población mediante la escala ESS el efecto de pitolisant en la EDS. En el grupo con pitolisant, la ESS disminuyó perceptiblemente entre el punto de partida y el final del tratamiento en comparación con el placebo, donde se observó un cambio medio de $-1,9 \pm 4,3$ y $-5,4 \pm 4,3$ (promedio \pm DE) para el placebo y el pitolisant, respectivamente ($p < 0,0001$) (Gráfico 3). Los resultados de la prueba de mantenimiento de la vigilia (MWT) confirmaron este efecto en la EDS. La media geométrica de las razones (Final de MWT/punto de partida de MWT) fue de 1,8 (IC 95% 1,19; 2,71, $p=0,005$). El valor de MWT en el grupo de pitolisant fue un 80% mayor que en el grupo de placebo.

Gráfico 3: Cambios en la escala de somnolencia de Epworth (ESS) (promedio \pm EEM) desde el punto de partida hasta la semana 7 del estudio Harmony CTP



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Wakix en uno o más grupos de la población pediátrica con narcolepsia con o sin cataplejía (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En los estudios se evaluó la exposición a pitolisant en voluntarios sanos, donde más de 200 sujetos recibieron una dosis única de pitolisant de hasta 216 mg y con una duración de hasta 28 días.

Absorción

Pitolisant se absorbe bien y rápidamente, y se alcanzó la concentración pico plasmática aproximadamente tres horas después de la administración.

Distribución

Pitolisant muestra un alto nivel de unión a proteínas séricas (> 90%) y una distribución casi equivalente entre glóbulos rojos y células plasmáticas.

Biotransformación

La metabolización de pitolisant en seres humanos no está completamente identificada. Los datos disponibles muestran que los principales metabolitos no conjugados son derivados hidroxilados en varias posiciones. El ácido 5-amino valérico es el principal metabolito inactivo de la fase I, y se encuentra en la orina y en el suero. Se forma por acción del CYP3A4 y CYP2D6. Se han identificado algunos metabolitos conjugados, de los cuales los principales (inactivos) son un metabolito conjugado de glicina del ácido de pitolisant desaturado y O-dealquilado y un glucurónido de un metabolito cetónico de pitolisant desaturado monohidroxi.

En microsomas hepáticos, pitolisant no inhibe perceptiblemente la actividad de los citocromos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 o CYP3A4 ni de las isoformas de la uridin difosfato glucuronil transferasa UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 hasta alcanzar una concentración de 13,3 μM , un nivel considerablemente alto en comparación con los niveles alcanzados con la dosis terapéutica. Pitolisant es un inhibidor de CYP2D6 de potencia moderada ($\text{IC}_{50} = 2,6 \mu\text{M}$).

Pitolisant induce CYP3A4, CYP1A2 y CYP2B6 *in vitro*. Se esperan interacciones clínicamente relevantes con los sustratos CYP3A4 y CYP2B6 y, por extrapolación, de los sustratos UGT, CYP2C y P-gp (ver sección 4.5).

Los estudios *in vitro* indican que pitolisant no es un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína-P humana ni de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Pitolisant no es un sustrato de OATP1B1 ni OATP1B3. Pitolisant no es un inhibidor significativo de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 o MATE2K en la concentración probada. Pitolisant muestra una inhibición de los OCT1 (transportadores de cationes orgánicos 1) superior al 50% en 1,33 μM , el valor de IC_{50} extrapolado de pitolisant es de 0,795 μM (ver sección 4.5).

Eliminación

Pitolisant tiene una vida media plasmática de 10-12 horas. Con la administración repetida, se alcanza el estado estacionario tras 5-6 días de administración que conduce a un aumento de la concentración sérica del 100% aproximadamente. La variabilidad interindividual es bastante alta y algunos voluntarios presentaron niveles anormalmente elevados (sin problemas de tolerancia).

La eliminación se consigue principalmente a través de la orina (aproximadamente el 63%) mediante un metabolito no conjugado inactivo (BP2.951) y un metabolito conjugado de glicina. El 25% de la dosis se excreta a través del aire expirado y una pequeña parte (< 3%) se recupera en las heces donde la cantidad de pitolisant o de BP2.951 era insignificante.

Linealidad/No linealidad

Cuando se duplica la dosis de pitolisant de 27 a 54 mg, la $AUC_{0-\infty}$ aumenta con un factor de 2,3 aproximadamente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de 68 a 80 años de edad, la farmacocinética de pitolisant no es diferente en comparación con pacientes más jóvenes (de 18 a 45 años de edad). En pacientes mayores de 80 años, la cinética muestra una ligera variación sin relevancia clínica. Se dispone de escasos datos en personas de edad avanzada. Por tanto, se debe ajustar la dosis con arreglo a la situación de su función renal y hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (etapas 2 a 4 con arreglo a la clasificación internacional de insuficiencias renales crónicas, es decir, con aclaramiento de creatinina de entre 15 y 89 ml/min), la $C_{m\acute{a}x}$ y la AUC tendieron a aumentar con un factor de 2,5 sin ninguna repercusión en la vida media (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), no hubo cambios importantes en la farmacocinética en comparación con voluntarios sanos normales. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la AUC aumentó con un factor de 2,4 y se duplicó la vida media (ver sección 4.2). No se ha evaluado aún la farmacocinética de pitolisant tras una administración repetida en pacientes con insuficiencia hepática.

Raza

No se ha evaluado el efecto de la raza en el metabolismo de pitolisant.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tras 1 mes en ratones, 6 meses en ratas y 9 meses en monos, el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 75, 30 y 12 mg/kg/día, vía oral, respectivamente, con márgenes de seguridad de 9, 1 y 0,4, respectivamente, en comparación con la exposición al fármaco con dosis terapéuticas en seres humanos. En ratas, los episodios convulsivos reversibles transitorios se produjeron en $T_{m\acute{a}x}$, lo que se podría atribuir a un metabolito abundante en estas especies pero no en seres humanos. En monos, en las dosis más altas se notificaron signos clínicos transitorios relacionados con el SNC, incluidos los vómitos, los temblores y las convulsiones. En las dosis más altas, no se registraron cambios histopatológicos en monos y en ratas se observaron algunos cambios histopatológicos limitados en algunos órganos (hígado, duodeno, timo, glándula suprarrenal y pulmón).

Pitolisant no mostró efectos genotóxicos ni carcinogénicos.

Se ha observado un efecto teratogénico de pitolisant a dosis maternas tóxicas (margen de seguridad de teratogenicidad de < 1 en ratas y conejos). En altas dosis, pitolisant indujo anomalías morfológicas de los espermatozoides y redujo la motilidad sin efectos significativos en las tasas de fertilidad en ratas macho, y redujo el porcentaje de fetos vivos y aumentó la pérdida posimplantación en ratas hembra (margen de seguridad de 1). Causó el retraso del desarrollo posnatal (margen de seguridad de 1).

Se ha demostrado que pitolisant/metabolitos atraviesa la barrera placentaria en animales.

Los estudios de toxicidad juvenil en ratas revelaron que la administración de pitolisant en altas dosis inducía una mortalidad relacionada con la dosis, así como episodios convulsivos que se pueden atribuir a un metabolito abundante en ratas pero no en seres humanos.

Pitolisant bloqueó el canal hERG con un IC_{50} superior a las concentraciones terapéuticas, e indujo una leve prolongación del intervalo QTc en perros.

En ensayos preclínicos, se realizaron estudios de predisposición a la farmacodependencia y la toxicomanía en ratones, monos y ratas. Sin embargo, no ha sido posible extraer ninguna conclusión definitiva acerca de los estudios sobre tolerancia, dependencia y autoadministración.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Crospovidona tipo A
Talco
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Wakix 4,5 mg comprimidos
30 meses

Wakix 18 mg comprimidos
3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapón de rosca de polipropileno, precinto de seguridad, cierre a prueba de niños y desecante (gel de sílice).

Frasco de 30 comprimidos recubiertos con película.

Wakix 4.5 mg: Disponible en envases con 1 frasco de 30 comprimidos.

Wakix 18 mg: Disponible en envases con 1 frasco de 30 comprimidos o envases múltiples de 90 (3 frascos de 30) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 París
Francia
Tel.: +33 (0)1 47 03 66 33
Fax: +33 (0)1 47 03 66 30
Correo electrónico: contact@bioprojet.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/15/1068/001
UE/1/15/1068/002
UE/1/15/1068/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31/03/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Rottendorf
ZI N°2 de Prouvy
Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Francia

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coinciden las fechas de presentación de un informe periódico de seguridad actualizado y la actualización de un plan de gestión de riesgos, podrán presentarse al mismo tiempo.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): estudio observacional posautorización de seguridad multicéntrica dirigida a documentar el consumo farmacológico de Wakix y a recopilar información sobre la seguridad de Wakix cuando se utiliza en una práctica médica habitual.	Informe final: 3Q 2023

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película
Pitolisant

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de Wakix 4,5 mg contiene 5 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 4,45 mg de pitolisant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 París
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/15/1068/001

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Wakix 4,5 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película
Pitolisant
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NUMERO DE LOTE

NL

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 comprimidos

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película
Pitolisant

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de Wakix 18 mg contiene 20 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 17,8 mg de pitolisant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 París
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/15/1068/002 30 comprimidos recubiertos con película

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Wakix 18 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTÓN EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 90 (3 x 30) COMPRIMIDOS - SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película
Pitolisant

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de Wakix 18 mg contiene 20 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 17,8 mg de pitolisant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película. Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 París
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/15/1068/003 90 comprimidos recubiertos con película (3 frascos de 30)

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Wakix 18 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVOLTORIO EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 90 (3 x 30) COMPRIMIDOS ENVUELTO EN UNA LÁMINA TRANSPARENTE–INCLUYENDO LA BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película
Pitolisant

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película de Wakix 18 mg contiene 20 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 17,8 mg de pitolisant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 París
Francia

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

UE/1/15/1068/003 90 comprimidos recubiertos con película (3 frascos de 30)

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Wakix 18 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película
Pitolisant
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NUMERO DE LOTE

NL

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30 comprimidos

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película

Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película

Pitolisant

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Wakix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Wakix
3. Cómo tomar Wakix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Wakix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Wakix y para qué se utiliza

Wakix contiene el principio activo pitolisant. Es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con narcolepsia, con o sin cataplejía.

La narcolepsia es una enfermedad que causa una somnolencia diurna excesiva y una tendencia a quedarse dormido de repente en situaciones no apropiadas (ataques de sueño). La cataplejía suele comenzar con la aparición repentina de debilidad muscular o parálisis sin perder la consciencia, en respuesta a una repentina reacción emocional como rabia, miedo, alegría, risa o sorpresa.

El principio activo, pitolisant, se une a los receptores de las células del cerebro que están implicadas en la estimulación del estado de alerta. Esto ayuda a combatir la somnolencia diurna y la cataplejía, y a fomentar el estado de vigilia.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Wakix

No tome Wakix:

- Si es alérgico a pitolisant o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene graves problemas hepáticos, ya que pitolisant se suele descomponer en el hígado y es posible que aumenten en niveles excesivos en pacientes cuya función hepática esté gravemente alterada.
- Si está dando el pecho (periodo de lactancia).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Wakix si se encuentra en alguna de las situaciones descritas a continuación:

- En alguna ocasión ha tenido ansiedad o depresión con ideas de suicidio.
- Tiene problemas de hígado o de riñón, ya que puede ser necesario ajustar la dosis.
- Tiene una úlcera gástrica o toma algún medicamento que pueda irritar el estómago (como puedan ser los antiinflamatorios), ya que se han comunicado reacciones digestivas con Wakix.
- Tiene obesidad o anorexia, ya que puede haber cambiado (aumentado o disminuido) su peso corporal al tomar Wakix.
- Tiene problemas cardíacos. Su médico deberá comprobar con regularidad estos aspectos durante el tratamiento con Wakix.
- Si tiene epilepsia grave.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Wakix.

Niños y adolescentes

Wakix no se debe administrar a niños ni adolescentes.

Uso de Wakix con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Wakix puede afectar en el modo en que actúan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar en el modo en que actúa Wakix. Es posible que su médico deba ajustar la dosis.

En particular, debe ser precavido si toma Wakix junto con algunos antidepresivos (por ejemplo, imipramina, clomipramina y mirtazapina) y algunos medicamentos para tratar las enfermedades alérgicas (antihistamínicos como, por ejemplo, maleato de feniramina, clorfeniramina, difenhidramina, prometazina y mepiramina).

Consulte con su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos: rifampicina (antibiótico), fenitoína, carbamazepina y fenobarbital (se usa principalmente para controlar las convulsiones), quinidina, digoxina (se usa para tratar la arritmia), paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina (antidepresivos), hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) un medicamento a base de plantas para la depresión, bupropión (antidepresivo o sustancia que ayuda a dejar de fumar), cinacalcet (se usa para tratar los trastornos de la glándula paratiroidea), terbinafina (se usa para tratar las micosis), metformina, repaglinida (se usa para tratar la diabetes), docetaxel, irinotecan (se usa para tratar el cáncer), cisaprida (se usa para tratar el reflujo esofágico), pimozida (se usa para tratar algunos trastornos mentales), halofantrina (se usa para tratar la malaria), efavirenzo (antiviral para tratar el VIH), morfina, paracetamol (se usa como tratamiento analgésico), dabigatrán (se usa para tratar los problemas hemorrágicos) y warfarina (se usa para tratar las cardiopatías).

Wakix puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se tiene que utilizar otro método anticonceptivo seguro (ver sección «Embarazo»).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

Wakix no se debe usar durante el embarazo a menos que lo recete su médico. No hay suficiente información disponible para saber si hay riesgos concretos asociados al uso de Wakix durante el embarazo. Las mujeres tienen que utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Wakix, y

al menos durante 21 días tras la interrupción del tratamiento. Puesto que Wakix puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, se tiene que utilizar otro método anticonceptivo seguro.

Lactancia

En animales, Wakix pasa a la leche materna. Las pacientes que toman Wakix deben interrumpir la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Debe ser precavido a la hora de realizar actividades que requieren atención, como conducir coches y utilizar máquinas. Si no está seguro de si su afección tiene un efecto negativo en su capacidad para conducir, consulte con su médico.

3. Cómo tomar Wakix

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El tratamiento suele comenzar con una dosis de 9 mg una vez al día, y se aumenta gradualmente a lo largo de tres semanas hasta alcanzar la dosis más adecuada. En cualquier momento, el doctor puede aumentar o reducir la dosis en función de la adecuación y la tolerancia al medicamento que presente el paciente.

Puede tardar varios días antes de que se perciban los beneficios del medicamento, y se suele observar el máximo beneficio tras varias semanas de tratamiento.

No modifique las dosis de Wakix por su cuenta. Cualquier cambio en la posología debe ser recetada y supervisada por su médico.

Para una dosis de 4,5 mg, tome un comprimido de 4,5 mg.

Para una dosis de 9 mg, tome dos comprimidos de 4,5 mg.

Para una dosis de 18 mg, tome un comprimido de 18 mg.

Para una dosis de 36 mg, tome dos comprimidos de 18 mg.

Wakix se debe tomar una vez al día por vía oral, por la mañana durante el desayuno.

No se debe tomar una dosis de Wakix por la tarde, ya que el paciente podría tener dificultades para dormir.

Si toma más Wakix del que debe

Si toma demasiados comprimidos de Wakix, póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más próximo o consulte inmediatamente con su médico o farmacéutico. Puede experimentar dolor de cabeza, dolor de estómago, náuseas o irritabilidad. También puede tener dificultades para dormir. Lleve consigo este prospecto y el resto de comprimidos.

Si olvidó tomar Wakix

Si olvida tomar el medicamento, tome la siguiente dosis a la hora habitual, no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Wakix

Debe seguir tomando Wakix durante el tiempo recetado por su médico. No deje de tomar Wakix de repente por su cuenta.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si presenta algún efecto adverso, consulte con su médico.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dificultad para dormir, sensación de ansiedad, sensación de irritabilidad, sensación de depresión, problemas para dormir
- Dolores de cabeza, sensación de dar vueltas (vértigo), pérdida de equilibrio, temblores
- Náuseas, vómitos, indigestión
- Cansancio (fatiga)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sudor
- Aumento o pérdida del apetito
- Edema
- Sensación de nerviosismo, ver o escuchar cosas que no son reales
- Inestabilidad emocional
- Sueños anormales
- Tensión
- Dificultad para conciliar el sueño al comienzo, en mitad o al final de la noche, dificultad para permanecer dormido, somnolencia excesiva, somnolencia
- Estado de indiferencia con falta de emoción
- Pesadillas
- Sensación de inquietud e incapaz de quedarse quieto
- Reacción de pánico
- Interés sexual alterado o aumentado
- Episodio repentino y transitorio de debilidad muscular, espasmos musculares incontrolables o movimientos de una pierna
- Alteración de la atención
- Migraña
- Epilepsia
- Debilidad
- Falta de coordinación del movimiento, movimientos lentos del cuerpo
- Sensación de hormigueo, cosquilleo, pinchazos o quemazón de la piel
- Fases repentinas e imprevisibles de movilidad e inmovilidad
- Sensación de inestabilidad
- Agudeza visual disminuida, contracción o espasmo anormal del párpado
- Percibir sonidos cuando estos no existen
- Latido anómalo del corazón, frecuencia cardíaca rápida o lenta, aumento o disminución de la tensión arterial, bochorno
- Bostezo
- Boca seca
- Diarrea, molestias o dolor abdominal, estreñimiento, ardor de estómago, molestias o dolor de estómago, gastritis, exceso de acidez del tubo digestivo
- Prurito, enfermedad de la piel donde la nariz y las mejillas están inusualmente enrojecidas, sudor excesivo
- Dolor de las articulaciones, lumbago, rigidez muscular, debilidad muscular, dolor muscular y óseo, dolor en los dedos de las manos y de los pies
- Micción anormal
- Sangrado uterino irregular
- Pérdida de fuerza o cansancio extremo, dolor en el pecho, malestar, edema
- Aumento de peso, pérdida de peso, electrocardiograma anómalo (ECG), valores sanguíneos anormales relacionados con la función del hígado.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Pérdida del apetito, aumento del apetito
- Conducta anormal, estado de confusión, estado depresivo, excitabilidad, sensación de desasosiego emocional y mental, sensación de ver o escuchar cosas que no son reales durante el sueño
- Pérdida de la consciencia, dolor de cabeza tensional, trastorno de la memoria, sueño de baja calidad
- Molestias abdominales, dificultad o dolor al tragar, flatulencia, inflamación del tubo digestivo
- Infección de la piel, sensibilidad anormalmente alta a la luz del sol
- Dolor de cuello y dolor en el pecho
- Aborto espontáneo
- Dolor, sudores nocturnos, sensación de opresión
- Nivel elevado en sangre de la enzima creatinfosfoquinasa, estado físico general anormal, alteración del registro eléctrico del corazón (ECG)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Wakix

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Wakix

El principio activo es pitolisant.

Wakix 4,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 5 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 4,45 mg de pitolisant.

Wakix 18 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 20 mg de hidrocloreuro de pitolisant que equivale a 17,8 mg de pitolisant.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona, talco, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, alcohol polivinílico, dióxido de titanio y macrogol 3350.

Aspecto del producto y contenido del envase

Wakix 4,5 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos, de 3,7 mm de diámetro y marcados con “5” en una cara.

Wakix 18 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos, de 7,5 mm de diámetro y marcados con “20” en una cara.

Wakix se comercializa en un frasco de 30 comprimidos.

Wakix 4.5 mg: Disponible en envases con 1 frasco de 30 comprimidos.

Wakix 18 mg: Disponible en envases con 1 frasco de 30 comprimidos o envases múltiples de 90 (3 frascos de 30) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 París
Francia

Responsable de la fabricación

Rottendorf
ZI N°2 de Prouvy
Rouvignies
1 rue de Nungesser
59121 Prouvy
Francia

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos:

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

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Código QR por incluir URL {se desconoce aún la información del producto correspondiente al sitio web de EMA} También puede obtener información cuando parpadee el siguiente código QR.