

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Wakix 4,5 mg Filmtabletten  
Wakix 18 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Wakix 4,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Pitolisanthydrochlorid, entsprechend 4,45 mg Pitolisant.

### Wakix 18 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Pitolisanthydrochlorid, entsprechend 17,8 mg Pitolisant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

### Wakix 4,5 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 3,7 mm und der Kennzeichnung „5“ auf einer Seite.

### Wakix 18 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von 7,5 mm und der Kennzeichnung „20“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Wakix wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie (siehe auch Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Schlafstörungen hat.

#### Dosierung

Wakix sollte in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit in der niedrigsten wirksamen Dosis, gemäß nachstehendem Dosissteigerungsschema angewendet werden. Eine Dosis von 36 mg/Tag sollte nicht überschritten werden:

- Woche 1: Anfangsdosis von 9 mg (zwei 4,5 mg Tabletten) pro Tag.
- Woche 2: Die Dosis kann auf 18 mg (eine 18 mg Tablette) pro Tag erhöht oder auf 4,5 mg (eine 4,5 mg Tablette) pro Tag verringert werden.
- Woche 3: Die Dosis kann auf 36 mg (zwei 18 mg Tabletten) pro Tag erhöht werden.

Die Dosis kann jederzeit nach Ermessen des Arztes und gemäß dem Ansprechen des Patienten verringert (bis auf 4,5 mg pro Tag) oder erhöht (auf bis zu 36 mg pro Tag) werden.

Die Tagesgesamtdosis sollte als Einzeldosis am Morgen während des Frühstücks eingenommen werden.

#### *Aufrechterhaltung der Wirksamkeit*

Da nur begrenzt Daten zur Langzeit-Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.1), sollte der Arzt regelmäßig überprüfen, ob die Behandlung weiterhin wirksam ist.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis entsprechend der Nieren- und Leberfunktion des Patienten angepasst werden.

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Tageshöchstdosis 18 mg betragen.

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) kann die Tagesdosis zwei Wochen nach Beginn der Therapie erhöht werden. Eine Höchstdosis von 18 mg darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pitolisant darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pitolisant bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Psychiatrische Erkrankungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. schweren Angststörungen oder schweren Depressionen mit Suizidneigung, mit Vorsicht angewendet werden.

### Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten, die entweder an einer Nierenfunktionsstörung oder an einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) leiden, mit Vorsicht angewendet werden. Das Dosisschema sollte gemäß Abschnitt 4.2 angepasst werden.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Pitolisant wurde über Magenerkrankungen berichtet; daher sollte das Arzneimittel bei Patienten mit säurebedingten Magenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8) oder bei gleichzeitiger Anwendung von magenreizenden Arzneimitteln wie Kortikosteroiden oder NSAR mit Vorsicht angewendet werden.

### Ernährungsstörungen

Pitolisant sollte bei Patienten mit schwerer Adipositas oder schwerer Anorexie mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer signifikanten Veränderung des Körpergewichts sollte die Behandlung durch den Arzt erneut beurteilt werden.

### Herzerkrankungen

In zwei eigens für die Untersuchung der QT-Zeit durchgeführten Studien führten Pitolisant-Dosen über der therapeutischen Dosierung (das 3- bis 6-Fache der therapeutischen Dosierung, d. h. 108 mg bis 216 mg) zu einer leichten bis mäßigen Verlängerung des QTc-Intervalls (10-13 ms). In klinischen Studien konnte bei therapeutischen Dosierungen von Pitolisant kein spezifisches Signal zur kardialen Sicherheit ermittelt werden. Trotzdem sollten Patienten mit Erkrankungen des Herzens, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, welche die QT-Zeit verlängern oder die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen, oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, welche die  $C_{max}$  und die AUC von Pitolisant signifikant erhöhen (siehe Abschnitt 4.5), sowie Patienten mit schweren Nieren- bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Epilepsie

Bei hohen Dosierungen wurde in Tiermodellen über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde bei einem epileptischen Patienten eine Verschlimmerung der Epilepsie berichtet. Bei Patienten mit schwerer Epilepsie ist Vorsicht geboten.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

### Arzneimittelwechselwirkungen

Die Kombination von Pitolisant und Substraten von CYP3A4 mit einer geringen therapeutischen Breite sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Rebound-Effekt

In klinischen Studien wurde über keinen Rebound-Effekt berichtet. Trotzdem sollte beim Absetzen der Behandlung eine Überwachung erfolgen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Antidepressiva

Tri- oder tetrazyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Clomipramin, Mirtazapin) können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen, da sie eine Histamin-H1-rezeptorantagonistische Wirkung aufweisen und möglicherweise die Wirkung von endogenem Histamin, das aufgrund der Behandlung im Gehirn ausgeschüttet wird, aufheben.

### Antihistaminika

Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten), die die Blut-Hirn-Schranke überwinden (z. B. Pheniraminmaleat, Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Promethazin, Mepyramin), können die Wirksamkeit von Pitolisant beeinträchtigen.

### Die QT-Zeit verlängernde Stoffe oder Stoffe, die bekanntermaßen das Risiko für Repolarisationsstörungen erhöhen

Die Kombination mit Pitolisant sollte nur unter sorgfältiger Überwachung stattfinden (siehe Abschnitt 4.4).

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### *Arzneimittel, die den Metabolismus von Pitolisant beeinträchtigen*

##### - Enzyminduktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Rifampicin in mehrfachen Dosierungen führt zu einer signifikanten Verringerung der mittleren  $C_{\max}$  und der AUC von Pitolisant von ca. 39 % bzw. 50 %. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) Vorsicht geboten. Bei der Anwendung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist aufgrund dessen starker CYP3A4-induzierender Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung mit Pitolisant Vorsicht geboten. Wenn beide Wirkstoffe kombiniert werden, sollte eine klinische Überwachung erfolgen und schließlich während der kombinierten Anwendung und eine Woche nach der Behandlung mit dem Induktor eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

##### - CYP2D6-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Pitolisant und Paroxetin führt zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren  $C_{\max}$  und der  $AUC_{0-72h}$  von Pitolisant von ca. 47 % bzw. 105 %. Angesichts der 2-fachen Erhöhung der Pitolisant-Exposition ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion, Chinidin, Terbinafin, Cinacalcet) Vorsicht geboten. Während der kombinierten Anwendung ist unter Umständen eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen.

#### *Arzneimittel, deren Metabolismus möglicherweise durch Pitolisant beeinträchtigt wird*

##### - Substrate von CYP3A4 und CYP2B6

*In-vitro*-Daten legen nahe, dass Pitolisant und seine Hauptmetabolite in therapeutischen Konzentrationen möglicherweise CYP3A4 und CYP2B6 und, basierend auf extrapolierten Daten, CYP2C, UGTs und P-gp induziert. Zum Ausmaß dieser Wechselwirkung sind keine klinischen Daten vorhanden. Daher sollte die Kombination von Pitolisant mit CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Immunsuppressiva, Docetaxel, Kinase-Inhibitoren, Cisaprid, Pimozid, Halofantrin) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei anderen Substraten von CYP3A4, CYP2B6 (z. B. Efavirenz, Bupropion), CYP2C (z. B. Repaglinid, Phenytoin, Warfarin), P-gp (z. B. Dabigatran, Digoxin) und UGT (z. B. Morphin, Paracetamol, Irinotecan) ist Vorsicht und eine klinische Überwachung der jeweiligen Wirksamkeit geboten.

Bei oralen Kontrazeptiva sollte die Kombination mit Pitolisant vermieden und eine zusätzliche zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden.

- Substrate von OCT1

Pitolisant weist bei einer Konzentration von 1,33  $\mu\text{M}$  eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte  $\text{IC}_{50}$  von Pitolisant beträgt 0,795  $\mu\text{M}$ .

Auch wenn die klinische Relevanz dieses Effekts noch nicht erwiesen ist, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Pitolisant und einem Substrat von OCT1 (z. B. Metformin [Biguanide]) Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens bis zu 21 Tagen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (basierend auf der Halbwertszeit von Pitolisant und dessen Metaboliten). Pitolisant und seine Metabolite können die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren. Daher muss eine alternative Verhütungsmethode angewendet werden, wenn die Patientin hormonelle Kontrazeptiva anwendet (siehe Abschnitt 4.5).

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pitolisant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich einer Teratogenität, gezeigt. Bei Ratten wurde gezeigt, dass Pitolisant bzw. seine Metabolite plazentagängig sind (siehe Abschnitt 5.3).

Pitolisant sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus überwiegt.

### Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Daher darf während der Behandlung mit Pitolisant nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden Auswirkungen auf die Samenparameter gezeigt, ohne dass dies eine signifikante Auswirkung auf die Reproduktionsleistung der männlichen Tiere hatte oder eine Reduzierung des prozentualen Anteils der lebenden Föten behandelte weiblicher Tiere bewirkte (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Pitolisant hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten mit einem abnormen Schläfrigkeitsgrad, die Pitolisant einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sich ihr Wachheitsgrad möglicherweise nicht wieder normalisiert. Bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, einschließlich Patienten, die Pitolisant einnehmen, sollte

der Schläfrigkeitsgrad häufig neu bewertet werden und gegebenenfalls sollte diesen Patienten geraten werden, das Führen von Fahrzeugen und andere potenziell gefährliche Aktivitäten zu vermeiden.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten im Zusammenhang mit Pitolisant gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Schlaflosigkeit (8,4 %), Kopfschmerzen (7,7 %), Übelkeit (4,8 %), Angst (2,1 %), Reizbarkeit (1,8 %), Schwindelgefühl (1,4 %), Depressionen (1,3 %), Tremor (1,2 %), Schlafstörungen (1,1 %), Ermüdung (1,1 %), Erbrechen (1,0 %), Vertigo (1,0 %), Dyspepsie (1,0 %), Gewichtszunahme (0,9 %) und Schmerzen im Oberbauch (0,9 %). Die schwerwiegendsten UAW sind abnormaler Gewichtsverlust (0,09 %) und Spontanabort (0,09 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Pitolisant in klinischen Studien gemeldet, in die mehr als 1094 Patienten mit Narkolepsie und mit anderen Indikationen aufgenommen wurden, und sind nachstehend als bevorzugte MedDRA-Bezeichnung nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet; die Häufigkeiten des Auftretens sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ); innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Schwitzen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Gesteigerter Appetit Flüssigkeitsretention	Anorexie Hyperphagie Appetitstörung
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Angst Reizbarkeit Depression Schlafstörung	Agitiertheit optische/ akustische Halluzination, Affektlabilität Abnorme Träume Dyssomnie Durchschlafstörung Einschlafstörung Vorzeitiges Erwachen Nervosität Anspannung Apathie Alpträume Ruhelosigkeit Panikattacke verminderte Libido gesteigerte Libido	Anormales Verhalten Verwirrtheitszustand Depressive Verstimmung Erregbarkeit Zwangsgedanken Dysphorie Hypnopompe Halluzination Depressivsymptom Hypnagogie Halluzination Geistige Beeinträchtigung

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Tremor	Dyskinesie Gleichgewichtsstörung Kataplexie Aufmerksamkeitsstörungen Dystonie On-Off-Phänomen Hypersomnie Migräne Psychomotorische Hyperaktivität Syndrom der ruhelosen Beine Somnolenz Epilepsie Bradykinesie Parästhesie	Verlust des Bewusstseins Spannungskopfschmerz eingeschränktes Erinnerungsvermögen Schlechte Schlafqualität
Augenerkrankungen		verminderte Sehschärfe Blepharospasmus	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Tinnitus	
Herzerkrankungen		Extrasystolen Bradykardie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie Hitzewallung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Gähnen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Dyspepsie	Mundtrockenheit Abdominalschmerz Diarrhö Abdominale Beschwerden Oberbauchschmerzen Obstipation Gastroösophageale Refluxerkrankung Gastritis Gastrointestinale Schmerzen Hyperazidität orale Parästhesie Magenbeschwerden	aufgeblähter Bauch Dysphagie Flatulenz Schmerzhaftes Schlucken Enterokolitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem Pruritus Ausschlag Hyperhidrose	Toxischer Hautausschlag Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Rückenschmerzen Muskelrigidität Muskelschwäche Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Myalgie	Nackenschmerzen Muskel- und Skelettsystem bedingter Brustschmerz

		Schmerz in einer Extremität	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Spontanabort
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Metrorrhagie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Asthenie Brustschmerz sich anormal fühlen Unwohlsein Ödem Peripheres Ödem	Schmerzen Nächtliche Schweißausbrüche Beklemmungsgefühl
Untersuchungen		Gewichtszunahme Gewichtsabnahme Leberenzyme erhöht	Kreatinphosphokinase erhöht
		EKG: verlängertes QT Intervall erhöhte Herzfrequenz erhöhte Gamma-Glutamyltransferase Werte	anormaler Allgemeinzustand EKG: Unregelmäßigkeiten bei der Repolarisation EKG: Umkehrung der T-Welle

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit*

In klinischen Studien wurden Episoden von Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit berichtet (7,7 % bis 8,4 %). Die meisten dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig. Wenn die Symptome anhalten, sollte die Gabe einer reduzierten täglichen Dosis oder das Absetzen des Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

##### *Magenenerkrankungen*

Durch eine Übersäuerung verursachte Magenenerkrankungen wurden in klinischen Studien bei 3,5 % der mit Pitolisant behandelten Patienten berichtet. Diese Nebenwirkungen waren meist leichter bis mäßiger Natur. Wenn sie andauern, kann eine korrigierende Behandlung mit Protonenpumpenhemmern eingeleitet werden.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.



## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von Wakix gehören unter anderem Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Übelkeit und Abdominalschmerzen.

### Behandlung

Im Falle einer Überdosierung wird die Einweisung ins Krankenhaus und die Überwachung der Vitalfunktionen empfohlen. Es existiert kein eindeutig identifiziertes Antidot.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX11.

### Wirkmechanismus

Pitolisant ist ein starker, oral wirksamer Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist/inverser Agonist des Histamin-H3-Rezeptors, der mittels Blockierung der Histamin-Autorezeptoren die Aktivität von histaminergen Neuronen im Gehirn, einem wichtigen Erregungssystem mit weitläufigen Projektionen in das gesamte Gehirn, verstärkt. Darüber hinaus moduliert Pitolisant verschiedene Neurotransmittersysteme und erhöht dadurch die Ausschüttung von Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin im Gehirn. Eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin im Striatum, einschließlich des Nucleus accumbens, wurde im Zusammenhang mit Pitolisant hingegen nicht nachgewiesen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Patienten mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie verbessert Pitolisant den Grad und die Dauer der Wachheit und die Aufmerksamkeit tagsüber, bewertet anhand objektiver Messgrößen hinsichtlich der Fähigkeit, Wachheit (z. B. Multipler Wachbleibetest, MWT) und Aufmerksamkeit (*Sustained Attention to Response Task*, SART) aufrecht zu erhalten.

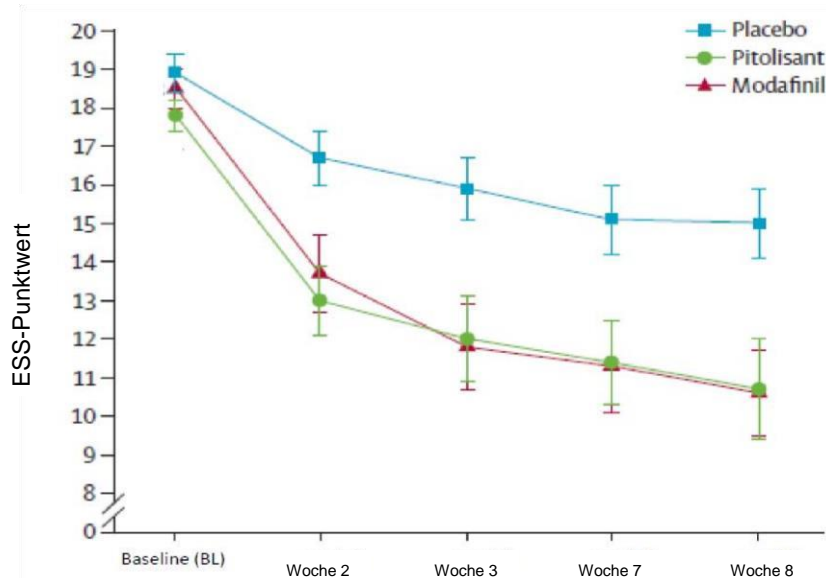
### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Narkolepsie (mit oder ohne Kataplexie) handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Die Wirksamkeit von Pitolisant bei einer Dosierung von bis zu 36 mg einmal täglich zur Behandlung von Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie wurde in zwei 8-wöchigen Hauptstudien, nämlich in den multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien Harmony I und Harmony CTP, nachgewiesen. In Harmony Ibis, einer Studie mit einem ähnlichen Design, war die Dosis auf 18 mg einmal täglich begrenzt. Bis heute liegen nur begrenzte Daten aus einer offenen Studie zur langfristigen Wirksamkeit von Wakix in diesem Anwendungsgebiet vor.

Die doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Zulassungsstudie (Harmony 1) mit flexibler Dosisanpassung, in der das Prüfpräparat mit Placebo und Modafinil (400 mg/Tag) verglichen wurde, umfasste 94 Patienten (31 Patienten wurden mit Pitolisant behandelt, 30 mit Placebo und 33 mit Modafinil). Die Anfangsdosis betrug 9 mg einmal täglich und wurde entsprechend der Wirksamkeit, dem Ansprechen und der Verträglichkeit in Abständen von einer Woche auf 18 mg bzw. 36 mg einmal täglich erhöht. Die meisten Patienten (60 %) erreichten eine Dosierung von 36 mg einmal täglich. Um die Wirksamkeit von Pitolisant auf die exzessive Tagesschläfrigkeit zu beurteilen, wurde der Score (Punktwert) auf dem Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit (*Epworth Sleepiness Scale*; ESS) als primäres Wirksamkeitskriterium herangezogen. Die Ergebnisse bei Anwendung von Pitolisant waren jenen in der Placebogruppe signifikant überlegen (mittlerer Unterschied: -3,33; 95%-KI [-5,83 bis -

0,83];  $p < 0,05$ ), unterschied sich jedoch nicht signifikant von den Ergebnissen in der Modafinil-Gruppe (mittlerer Unterschied: 0,12; 95%-KI [-2,5 bis 2,7]). Für die beiden wirkstoffhaltigen Substanzen wurde ein ähnlicher wachheitsfördernder Effekt ermittelt (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Veränderungen des Punktwertes im Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale; ESS) (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts [SEM]) von der Baseline bis Woche 8 in der Studie Harmony 1**



Die Auswirkungen auf die Ergebnisse im Epworth-Test wurden durch zwei Laboruntersuchungen zur Wachsamkeit und Aufmerksamkeit (Multipler Wachbleibetest, MWT) ( $p=0,044$ ) und *Sustained Attention to Response Task* (SART) ( $p=0,053$ ; fast, jedoch nicht vollständig signifikant) gestützt.

Die Häufigkeit der Kataplexie-Attacken bei Patienten mit diesem Symptom wurde im Vergleich zu Placebo (-10 %) bei Anwendung von Pitolisant (-65 %) signifikant ( $p=0,034$ ) reduziert. Die tägliche Inzidenz von Kataplexien (geometrische Mittel) betrug bei Pitolisant zur Baseline 0,52 und zur abschließenden Studienvisite 0,18 bzw. bei Placebo zur Baseline 0,43 und zur abschließenden Studienvisite 0,39; die relative Rate (rR) betrug 0,38 [0,16; 0,93] ( $p=0,034$ ).

An der zweiten Zulassungsstudie (Harmony Ibis) nahmen 165 Patienten teil; 67 Patienten wurden mit Pitolisant, 33 mit Placebo und 65 mit Modafinil behandelt. Das Studiendesign ähnelte jenem der Studie Harmony I; der einzige Unterschied war, dass die Höchstdosis für Pitolisant, die von 75 % der Patienten erreicht wurde, 18 mg einmal täglich statt 36 mg einmal täglich (wie in der Studie Harmony I) betrug. Da ein erhebliches Ungleichgewicht zum Vergleich von Ergebnissen mit oder ohne Clustergruppierung von Prüfzentren führte, zeigte der konservativste Ansatz für Pitolisant im Vergleich zu Placebo eine nicht signifikante Reduzierung des ESS-Score (Pitolisant-Placebo = -1,94;  $p=0,065$ ). Die Ergebnisse zur Inzidenz von Kataplexien bei einer Dosis von 18 mg einmal täglich standen nicht im Einklang mit jenen der ersten Zulassungsstudie (36 mg einmal täglich).

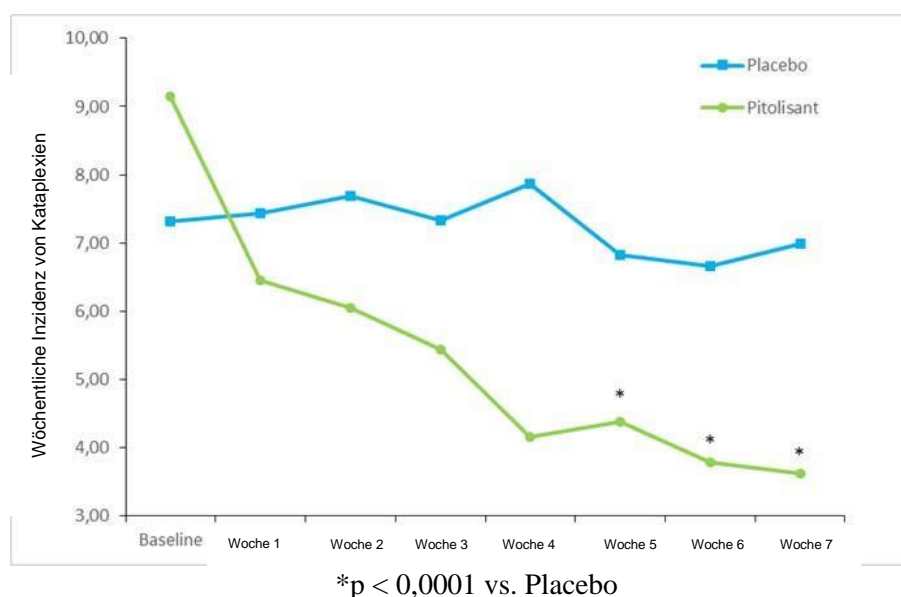
Bei den beiden objektiven Tests zur Wachsamkeit und Aufmerksamkeit, MWT und SART, wurde unter Pitolisant im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung ( $p=0,009$  bzw.  $p=0,002$ ) und im Vergleich zu Modafinil eine nicht signifikante Verbesserung ( $p=0,713$  bzw.  $p=0,294$ ) festgestellt.

Das Design von Harmony CTP, einer stützenden, doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Pitolisant mit Placebo, war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit von Pitolisant bei Narkolepsie-Patienten mit häufig auftretender Kataplexie nachzuweisen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an Kataplexie-Attacken pro Woche zwischen der 2-wöchigen Baseline und dem 4-wöchigen

Zeitraum mit stabiler Behandlung zum Ende der Studie. In die Studie wurden 105 Narkolepsie-Patienten mit häufigen wöchentlichen Kataplexie-Attacken zum Baselinezeitpunkt aufgenommen (54 Patienten wurden mit Pitolisant behandelt und 51 mit Placebo). Die Anfangsdosis betrug 4,5 mg einmal täglich und wurde entsprechend der Wirksamkeit, dem Ansprechen und der Verträglichkeit in Abständen von einer Woche auf 9 mg, 18 mg bzw. 36 mg einmal täglich erhöht. Die meisten Patienten (65 %) erreichten eine Dosierung von 36 mg einmal täglich.

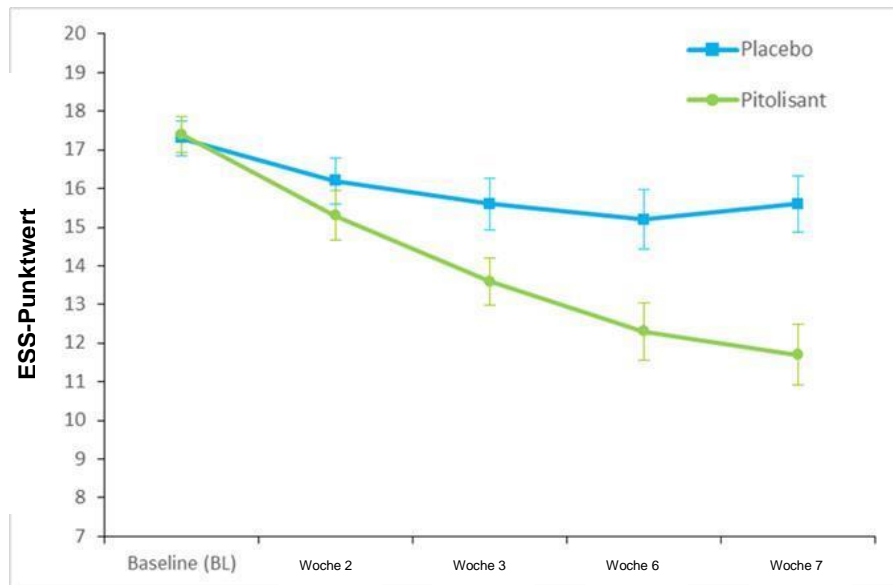
Hinsichtlich des primären Wirksamkeitsendpunkts, der wöchentlichen Inzidenz von Kataplexie-Episoden (*Weekly Rate of Cataplexy*; WRC), waren die Ergebnisse von Pitolisant jenen aus der Placebogruppe signifikant überlegen ( $p < 0,0001$ ), mit einer progressiven Reduzierung von der Baseline bis zum Behandlungsende von 64 % (Abbildung 2). Zum Baselinezeitpunkt betrug das geometrische Mittel der WRC in der Placebo- bzw. in der Pitolisant-Gruppe 7,31 (Median = 6,5 [4,5; 12] und 9,15 (Median = 8,5 [5,5; 15,5]). Während des Behandlungszeitraums mit stabiler Dosisgabe (bis zum Ende der Behandlung) verringerte sich bei Patienten, bei denen mindestens eine Kataplexie-Episode aufgetreten war, das geometrische Mittel der WRC in der Placebo- und in der Pitolisant-Gruppe auf 6,79 (Median = 6 [3; 15]) bzw. 3,28 [Median = 3 [1,3; 6]). Die beobachtete WRC in der Pitolisant-Gruppe betrug etwa die Hälfte der WRC in der Placebo-Gruppe; die Effektgröße von Pitolisant im Vergleich zu Placebo wurde durch die relative Rate ( $rR$  (Pt/Pb),  $rR=0,512$ ; 95%-KI [0,435 bis 0,603];  $p < 0,0001$ ) zusammengefasst. Die Effektgröße von Pitolisant im Vergleich zu Placebo basierend auf einem Modell für die WRC auf Grundlage der BOCF mit dem Mittelwert als fixer Effekt betrug 0,581, 95%-KI [0,493 bis 0,686];  $p < 0,0001$ .

**Abbildung 2: Veränderung der wöchentlichen Kataplexie-Episoden (geometrisches Mittel) von Baseline bis Woche 7 in der Studie Harmony CTP**



Die Wirkung von Pitolisant auf die exzessive Tagesschläfrigkeit wurde in diesem Kollektiv außerdem anhand des ESS-Punktwerts beurteilt. In der Pitolisant-Gruppe verringerte sich der ESS-Punktwert im Vergleich zu Placebo signifikant zwischen Baseline und dem Behandlungsende, mit einer beobachteten mittleren Veränderung von  $-1,9 \pm 4,3$  und  $-5,4 \pm 4,3$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) bei Placebo bzw. Pitolisant ( $p < 0,0001$ ) (Abbildung 3). Die Wirkung auf die exzessive Tagesschläfrigkeit wurde durch die Ergebnisse im Multiplen Wachbleibetest (MWT) bestätigt. Das geometrische Mittel der Verhältnisse ( $MWT_{\text{Studienende}}/MWT_{\text{Baseline}}$ ) betrug 1,8 (95%-KI 1,19; 2,71,  $p=0,005$ ). Der MWT-Wert in der Pitolisant-Gruppe war um 80 % höher als in der Placebo-Gruppe.

**Abbildung 3: Veränderungen des Punktwertes im Epworth-Test zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale; ESS) (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts [SEM]) von der Baseline bis Woche 7 in der Studie Harmony CTP**



### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Wakix eine Zurückstellung der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Exposition von gesunden Probanden gegenüber Pitolisant wurde in Studien untersucht, die mehr als 200 Teilnehmer umfassten, die Dosen von Pitolisant als Einzelgabe von bis zu 216 mg und über eine Dauer von bis zu 28 Tagen erhielten.

### Resorption

Pitolisant wird gut und schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird ca. drei Stunden nach der Gabe erreicht.

### Verteilung

Pitolisant weist eine hohe Bindung an Serumproteine (> 90 %) und eine nahezu identische Verteilung zwischen roten Blutkörperchen und Plasma auf.

### Biotransformation

Die Metabolisierung von Pitolisant beim Menschen ist nicht vollständig beschrieben. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es sich bei den wichtigsten nicht konjugierten Metaboliten um hydroxylierte Derivate an mehreren Positionen handelt. Die 5-Aminovaleriansäure ist der wichtigste inaktive Phase-I-Metabolit und ist im Urin und im Serum zu finden. Er wird unter der Wirkung von CYP3A4 und CYP2D6 gebildet. Es wurden mehrere konjugierte Metabolite identifiziert; die wichtigsten davon (inaktiv) sind ein Glycinkonjugat des Säuremetaboliten von O-desalkyliertem, entsättigtem Pitolisant und ein Glukuronid eines Keton-Metaboliten von entsättigtem Monohydroxy-Pitolisant.

Auf Lebermikrosomen bewirkt Pitolisant bis zu einer Konzentration von 13,3  $\mu\text{M}$ , einer Konzentration, die deutlich höher ist als die Spiegel, die bei einer therapeutischen Dosis erreicht werden, keine signifikante Hemmung der Wirkung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 oder CYP3A4 und der Isoformen der Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferasen UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. Pitolisant ist ein mittelstarker Inhibitor ( $\text{IC}_{50} = 2,6 \mu\text{M}$ ) von CYP2D6.

Pitolisant induziert CYP3A4, CYP1A2 und CYP2B6 *in vitro*. Es sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4 und CYP2B6 sowie, basierend auf extrapolierten Daten, Substraten von UGTs, CYP2C und P-gp zu erwarten (siehe Abschnitt 4.5).

*In-vitro*-Studien lassen vermuten, dass Pitolisant weder ein Substrat noch ein Inhibitor von humanem P-Glykoprotein und Brustkrebsresistenzprotein (BCRP) ist. Pitolisant ist kein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Pitolisant ist in der geprüften Konzentration kein signifikanter Inhibitor von OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 oder MATE2K. Pitolisant weist bei einer Konzentration von 1,33  $\mu\text{M}$  eine Hemmung gegenüber OCT1 (organischen Kationentransportern 1) von mehr als 50 % auf; die extrapolierte  $\text{IC}_{50}$  von Pitolisant beträgt 0,795  $\mu\text{M}$  (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Pitolisant hat eine Plasmahalbwertszeit von 10-12 Stunden. Bei wiederholter Gabe wird das Fließgleichgewicht 5-6 Tage nach der Verabreichung erreicht, was zu einem um ca. 100 % erhöhten Serumspiegel führt. Die interindividuelle Variabilität ist verhältnismäßig hoch; einige Probanden zeigten ein Profil mit hohen Ausreißerwerten (ohne Verträglichkeitsprobleme).

Die Elimination erfolgt hauptsächlich über den Urin (zu ca. 63 %) mittels eines inaktiven, nicht konjugierten Metaboliten (BP2.951) und eines mit Glycin konjugierten Metaboliten. 25 % der Dosis wird über die Ausatemluft ausgeschieden und ein kleiner Bruchteil (< 3 %) wird in den Fäzes wiedergefunden, wo die Menge an Pitolisant bzw. BP2.951 vernachlässigbar war.

### Linearität/Nicht-Linearität

Bei einer Verdopplung der Pitolisant-Dosis von 27 mg auf 54 mg ist die  $\text{AUC}_{0-\infty}$  um das ca. 2,3-Fache erhöht.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Die Pharmakokinetik von Pitolisant unterscheidet sich bei Patienten im Alter von 68 bis 80 Jahren nicht von jener bei jüngeren Patienten (im Alter von 18 bis 45 Jahren). Über einem Alter von 80 Jahren zeigt die Kinetik eine leichte Abweichung, die jedoch keine klinische Relevanz hat. Zur Anwendung bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Dosis gemäß der Nieren- und Leberfunktion des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (Stadien 2 bis 4 gemäß der internationalen Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung, d. h. Kreatinin-Clearance zwischen 15 ml/min und 89 ml/min) waren  $C_{\text{max}}$  und AUC tendenziell um den Faktor 2,5 erhöht, ohne Auswirkungen auf die Halbwertszeit (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) waren im Vergleich zu gesunden Probanden keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik festzustellen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) erhöhte sich die AUC um den Faktor 2,4, und die Halbwertszeit verdoppelte sich (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Pitolisant nach wiederholter Gabe bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde noch nicht untersucht.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit auf die Verstoffwechselung von Pitolisant wurden nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nach 1 Monat bei Mäusen, 6 Monaten bei Ratten und 9 Monaten bei Affen betrug der NOAEL (*no observed adverse effect level*; höchste Dosis eines Stoffs, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbaren und messbaren Schädigungen hinterlässt) 75 mg/kg/Tag, 30 mg/kg/Tag bzw. 12 mg/kg/Tag per os, womit sich im Vergleich zu der Arzneimittelexposition bei therapeutischen Dosen beim Menschen eine Sicherheitsspanne von 9, 1 bzw. 0,4 ergibt. Bei Ratten traten vorübergehende, reversible Episoden von Konvulsion bei  $T_{max}$  auf, die möglicherweise auf einen Metaboliten zurückzuführen sind, der bei dieser Art in hohen Konzentrationen vorkommt, nicht jedoch beim Menschen. Beim Affen wurden bei den höchsten Dosierungen vorübergehende, mit dem ZNS in Zusammenhang stehende klinische Anzeichen gemeldet, einschließlich Erbrechen, Tremor und Konvulsionen. Bei den höchsten Dosierungen wurden bei Affen keine histopathologischen Veränderungen beobachtet, und Ratten wiesen in einigen Organen (Leber, Duodenum, Thymus, Nebenniere und Lunge) im begrenzten Ausmaß gewisse histopathologische Veränderungen auf.

Pitolisant war weder genotoxisch noch kanzerogen.

Bei einer Exposition des Muttertiers gegenüber toxischen Dosen wurde eine teratogene Wirkung beobachtet (Sicherheitsspannen für die Teratogenität < 1 bei Ratten und Kaninchen). Bei hohen Dosierungen führte Pitolisant zu morphologischen Anomalien der Spermien und verringerte deren Motilität, jedoch ohne signifikante Auswirkungen auf die Fertilitätsindizes männlicher Ratten; außerdem führte es zu einer Reduzierung des prozentualen Anteils an Empfängnissen lebender Embryonen und zu einer Erhöhung der Anzahl der Abgänge nach der Einnistung bei weiblichen Ratten (Sicherheitsspanne von 1). Pitolisant führte zu einer Verzögerung der postnatalen Entwicklung (Sicherheitsspanne von 1).

Es wurde gezeigt, dass Pitolisant / seine Metabolite bei Tieren plazentagängig sind.

Toxizitätsstudien an Jungtieren bei Ratten haben gezeigt, dass die Verabreichung von Pitolisant in hohen Dosierungen zu einer dosisabhängigen Mortalität und zu Episoden von Konvulsionen führte, die möglicherweise auf einen Metaboliten zurückzuführen sind, der bei Ratten in hohen Konzentrationen vorkommt, nicht jedoch beim Menschen.

Pitolisant blockierte den hERG-Kanal mit einer  $IC_{50}$  über den therapeutischen Konzentrationen und führte zu einer leichten Verlängerung der QTc-Zeit bei Hunden.

In präklinischen Studien wurden die Arzneimittelabhängigkeit und das Suchtpotenzial an Mäusen, Affen und Ratten untersucht. Hier war jedoch basierend auf den Studien zur Verträglichkeit, Abhängigkeit und Eigenverabreichung keine endgültige Schlussfolgerung möglich.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon Typ A  
Talkum  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid

## Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Wakix 4,5 mg Filmtabletten  
1 Jahr

Wakix 18 mg Filmtabletten  
30 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem manipulations- und kindergesicherten Schraubdeckel aus Polypropylen und mit einem Trockenmittel (Silicagel).

Flasche mit 30 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Frankreich  
Tel.: +33 (0) 1 47 03 66 33  
Fax: +33 (0) 1 47 03 66 30  
E-Mail: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1068/001  
EU/1/15/1068/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.03.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.