

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 Reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película y Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Wakix 4,5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene de hidrocloreto de pitolisant que equivale a 4,45 mg de pitolisant. Wakix 18 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene de hidrocloreto de pitolisant que equivale a 17,8 mg de pitolisant. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). 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. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas:** Wakix está indicado para el tratamiento de la narcolepsia con o sin cataplejía en adultos (ver también sección Propiedades farmacodinámicas de la Ficha técnica). **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 Propiedades farmacodinámicas de la ficha técnica), 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 Propiedades farmacocinéticas de la ficha técnica). Pitolisant está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección Contraindicaciones). 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. **Metabolizadores lentos:** En comparación con los metabolizadores rápidos de CYP2D6, en los metabolizadores lentos de DYP2D6 se observa una exposición sistémica mayor (hasta 3 veces). En el ajuste ascendente, el aumento de la dosis debe tener en cuenta esta mayor exposición. **Forma de administración:** Vía oral. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y Lactancia). **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. Se han notificado ideas de suicidio en pacientes con antecedentes psiquiátricos tratados con pitolisant. **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 Posología y forma de administración. **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 Reacciones adversas) o cuando se administra de forma conjunta con irritantes gástricos como los corticosteroides o AINE. **Trastornos de la nutrición:** Pitolisant se debe administrar con precaución en pacientes con obesidad grave o anorexia grave (ver sección Reacciones adversas). En caso de pérdida de peso importante, el médico debe reconsiderar el tratamiento. **Trastornos cardíacos:** En dos estudios específicos sobre el QT, las dosis supratrapéuticas 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_{max} y AUC de pitolisant (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) o bien los pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo) se deben vigilar atentamente (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Epilepsia:** Se notificaron convulsiones con dosis altas en modelos animales (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad de ficha técnica). 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Fertilidad, embarazo y lactancia). **Interacciones farmacológicas:** Se debe evitar la combinación de pitolisant con sustratos de CYP3A4 y con un estrecho margen terapéutico (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Efecto de rebote:** No se ha notificado ningún efecto de rebote durante los estudios clínicos. Sin embargo, se debe supervisar la interrupción del tratamiento. **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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). **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_{max} 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. En un estudio clínico con múltiples dosis, la combinación de pitolisant con probenecid disminuyó el AUC de pitolisant en aproximadamente 34%. - Inhibidores de CYP2D6: La administración conjunta de pitolisant con paroxetina aumenta significativamente la razón media de C_{max} 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 IC50 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 Propiedades farmacocinéticas de la ficha técnica). La combinación de pitolisant con modafinilo o con oxibato de sodio, que son tratamientos habituales de la narcolepsia, se evaluó en voluntarios sanos, a dosis terapéuticas. No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en las combinaciones con modafinilo o con oxibato de sodio. **Población pediátrica:** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. **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 mujer estuviese tomando anticonceptivos hormonales (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 Datos preclínicos sobre seguridad). 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 Contraindicaciones). 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 Datos preclínicos sobre seguridad de la ficha técnica). **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. **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 en narcolepsia, 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 (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a <1/100), raro (≥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
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. Ideas de suicidio.	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. Bradicinesia. Parestesia.	Pérdida de consciencia. Cefalea tensional. Deterioro de la memoria. Sueño de baja calidad.
Trastornos oculares		Agudeza visual disminuida. Blefaroespasma.	
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. Sudoración.	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			Aborto espontáneo.

perinatales			
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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es **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. **DATOS FARMACÉUTICOS. 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. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **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 o 90 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 con 1 frasco de 90 comprimidos o envases múltiples de 90 (3 frascos de 30) comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial para su eliminación. **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 **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** UE/1/15/1068/001, UE/1/15/1068/002, UE/1/15/1068/003, UE/1/15/1068/004. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 31/03/2016. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 11/03/2021 La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección Posología y forma de administración) Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud únicamente para el tratamiento de la narcolepsia con cataplejía en adultos. Se limita su dispensación, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** WAKIX 18 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA, 30 comprimidos. C.N: 712096. P.V.P Notificado: 347,91€. WAKIX 4,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA, 30 comprimidos. C.N: 712339. P.V.P Notificado: 347,91€.