

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Kukin tabletti sisältää 5 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 4,45 mg pitolisanttia.

Wakix 18 mg kalvopäällysteinen tabletti

Kukin tabletti sisältää 20 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 17,8 mg pitolisanttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 3,7 mm ja jossa on toisella puolella merkintä ”5”.

Wakix 18 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jossa on toisella puolella merkintä ”20”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Wakix on tarkoitettu aikuisten narkolepsian, johon liittyy tai ei liity katapleksiaa, hoitoon (ks. myös kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava unihäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Wakix-valmistetta pitää käyttää pienimmällä tehokkaalla annoksella potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Annosta voidaan muuttaa seuraavasti, ylittämättä kuitenkaan 36 mg:n vuorokausiannosta:

- Viikko 1: aloitusannos 9 mg (kaksi 4,5 mg:n tablettia) vuorokaudessa.
- Viikko 2: annos voidaan suurentaa 18 mg:aan (yhteen 18 mg:n tablettiin) vuorokaudessa tai pienentää 4,5 mg:aan (yhteen 4,5 mg:n tablettiin) vuorokaudessa.
- Viikko 3: annos voidaan suurentaa 36 mg:aan (kahteen 18 mg:n tablettiin) vuorokaudessa.

Annosta voidaan missä tahansa hoidon vaiheessa pienentää (pienimmillään 4,5 mg:aan vuorokaudessa) tai suurentaa (korkeintaan 36 mg:aan vuorokaudessa) hoitavan lääkärin arvion ja potilaan hoitovasteen mukaan.

Koko vuorokausiannos otetaan yhtenä kerta-annoksena aamupalan yhteydessä.

Vaikutuksen säilyminen

Koska lääkkeen pitkäaikaistehoa koskevaa tietoa on vain vähän (ks. kohta 5.1), hoitavan lääkärin on säännöllisesti arvioitava hoidon teho uudelleen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäitä koskevaa tutkimustietoa on saatavilla vain vähän. Tämän vuoksi iäkkäiden potilaiden annosta on säädettävä yksilöllisesti kunkin potilaan maksan ja munuaisten toiminnan mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suurin sallittu vuorokausiannos on 18 mg.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavien potilaiden annosta voidaan nostaa kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen, kunhan vuorokausiannos ei nouse yli 18 mg:n (ks. kohta 5.2). Pitolisantti on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (ks. kohta 4.3). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Pitolisantin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hitaat metaboloijat

Hitailla CYP2D6-metaboloijilla on havaittu nopeita CYP2D6-metaboloijia suurempi (suurimmillaan kolminkertainen) systeeminen altistus. Suurempi altistus on otettava huomioon annostusta ja kerralla otettavaa annosta suurennettaessa.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C).

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psykiatriset sairaudet

Pitolisanttia on annettava varoen sellaisille potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt psykiatrisia sairauksia, kuten vaikeaa ahdistuneisuutta tai vaikeaa masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatusten riski.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Pitolisantia on annettava varoen sellaisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B), ja annostelussa on noudatettava kohdassa 4.2 annettuja ohjeita.

Ruoansulatuselimistö

Koska pitolisantin käyttöön on raportoitu liittyneen mahalaukun toimintahäiriöitä, sitä on annettava varoen sellaisille potilaille, joilla on esiintynyt liikkahappoisuuteen liittyviä mahavaivoja (ks. kohta 4.8), tai jos sitä annostellaan yhdessä mahalaukkuun ärsyttävien lääkkeiden, kuten kortikosteroidien tai tulehduskipulääkkeiden (NSAID), kanssa.

Ravitsemus

Pitolisantia on annettava varoen vaikeasti ylipainoisille tai vaikeaa anoreksiaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.8). Mikäli potilaan paino muuttuu merkittävästi, lääkärin on arvioitava hoito uudelleen.

Sydänsairaudet

Kahdessa QT-aikatutkimuksessa käytettäessä supratherapeuttisia annoksia pitolisantia (3–6 kertaa terapeuttista suurempi annos, ts. 108–216 mg) havaittiin lievää tai kohtalaista QTc-välin pitenemistä (10–13 ms). Kliinisissä tutkimuksissa käytettäessä terapeuttisia annoksia pitolisantia ei havaittu erityisiä sydämeen liittyviä haittatapahtumia. Tästä huolimatta on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.5) potilaita, joilla on sydänsairaus, samanaikainen QT-aikaa pidentävä tai repolarisaatiohäiriöiden riskiä suurentava lääkitys tai lääkitys, jonka tiedetään nostavan pitolisantin huippupitoisuutta ja AUC-arvoa (ks. kohta 4.5), tai jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

Epilepsia

Eläinmalleissa suurten annosten yhteydessä on havaittu kouristuksia (ks. kohta 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa epilepsia vaikeutui yhdellä potilaalla. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka sairastavat vaikeaa epilepsiaa.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 21 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (aika perustuu pitolisantin/metaboliittien puoliintumisaikaan). Pitolisantti saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Tämän vuoksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naispotilaiden on käytettävä lisäksi jotakin muuta tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Pitolisantin käyttöä yhdessä kapean terapeuttisen alueen omaavien CYP3A4-substraattien kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Rebound-vaikutus

Kliinisissä kokeissa ei havaittu rebound-vaikutuksia. Tästä huolimatta hoidon lopettamisen jälkeistä vaihetta on seurattava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Masennuslääkkeet

Tri- tai tetrasykliset masennuslääkkeet (esim. imipramiini, klomipramiini ja mirtatsapiini) saattavat heikentää pitolisantin tehoa, sillä ne salpaavat histamiini H1-reseptorin toimintaa ja saattavat poistaa hoidon seurauksena aivoihin vapautuvan endogeenisen histamiinin vaikutuksen.

Antihistamiinit

Selkäydinnesteeseen kulkeutuvat antihistamiinit (H1-reseptorin antagonistit, esim. feniramiinimaleaatti, kloorifeniramiini, difenhydramiini, prometatsiini ja mepyramiini) saattavat heikentää pitolisantin tehoa.

QT-aikaa pidentävät aineet ja aineet, joiden tiedetään suurentavan repolarisaatiohäiriöiden riskiä

Yhdistelmähoitoa pitolisantin kanssa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat pitolisantin metaboliaan

- Entsyymi-induktorit

Pitolisantin ja rifampisiin samanaikainen annostelu pienentää huomattavasti pitolisantin keskimääräistä C_{max} -arvoa (39 %) ja keskimääräistä AUC-arvoa (50 %). Tästä johtuen on noudatettava varovaisuutta, mikäli pitolisanttia annostellaan yhdessä voimakkaiden CYP3A4-induktorien kanssa (esim. rifampisiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini). Koska mäkikuisma (Hypericum Perforatum) indusoi voimakkaasti CYP3A4:ää, sen ja pitolisantin yhteiskäytössä on oltava varovainen. Kliininen seuranta on tarpeen, jos näitä vaikuttavia aineita käytetään samanaikaisesti, ja annosta on mahdollisesti muutettava yhteiskäytön aikana ja viikoksi induktorihoidon päättymisen jälkeen.

Kliinisessä moniannostuskimuksessa pitolisantin ja probenesidin yhdistelmä laski pitolisantin AUC-arvoa noin 34 %.

- CYP2D6-estäjät

Pitolisantin ja paroksetiinin samanaikainen käyttö kasvattaa huomattavasti pitolisantin keskimääräistä C_{max} -arvoa (47 %) ja keskimääräistä AUC_{0-72h} -arvoa (105 %). Kyseinen yhteiskäyttö edellyttää varovaisuutta, koska pitolisantin ja CYP2D6-estäjien (esim. paroksetiini, fluoksetiini, venlafaksiini, duloksetiini, bupropioni, kiniini, terbinafiini ja sinakalseetti) samanaikainen käyttö kaksinkertaistaa pitolisanttialtistuksen. Annosta saattaa olla tarpeen muuttaa yhteiskäytön aikana.

Lääkevalmisteet, joiden metaboliaa pitolisantti saattaa muuttaa

- CYP3A4- ja CYP2B6-substraatit

In vitro -tulosten perusteella on mahdollista, että pitolisantti ja sen päämetaboliitit indusoivat CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymejä terapeuttisilla pitoisuuksilla. Ekstrapoloinnin kautta myös CYP2C, UGT-entsyymit ja P-glykoproteiini (P-gp) saattavat kuulua kyseisen vaikutuksen piiriin. Kliinistä tietoa tämän yhteisvaikutuksen voimakkuudesta ei ole saatavilla. Tästä johtuen pitolisantin käyttöä yhdessä kapean terapeuttisen alueen omaavien CYP3A4-substraattien (esim. immunosuppressantit, dosetakseli, kinaasin estäjät, sisapridi, pimotsidi ja halofantriini) kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.4). Käytettäessä muita CYP3A4:n, CYP2B6:n (esim. efavirentsi ja bupropioni), CYP2C:n (esim. repaglinidi, fenytoiini ja varfariini), P-gp:n (esim. dabigatraani ja digoksiini) tai UGT:n (esim. morfiini, parasetamoli ja irinotekaani) substraatteja, käytössä on noudatettava varovaisuutta ja kliininen seuranta on tarpeen aineiden tehon selvittämiseksi.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: yhteiskäyttöä pitolisantin kanssa on vältettävä ja ehkäisystä on huolehdittava jonkin muun luotettavan ehkäisymenetelmän avulla.

- OCT1-substraatit

Pitolisantin on havaittu estävän orgaanisen kationikuljetin 1:n (OCT1:n) toimintaa yli 50 % pitoisuudella 1,33 μ M. Pitolisantin ekstrapoloitu IC_{50} -arvo on 0,795 μ M.

Vaikka tämän vaikutuksen kliinistä merkittävyyttä ei tunneta, on noudatettava varovaisuutta, mikäli pitolisanttia annostellaan yhdessä OCT1-substraatin kanssa (esim. metformiini (biguanidit)) (ks. kohta 5.2).

Pitolisantin käyttöä yhdessä modafiniilin tai natriumoksibaatin kanssa narkolepsian tavanomaisessa hoidossa on arvioitu terveillä vapaaehtoisilla potilailla terapeuttisia annoksia käyttäen. Tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia modafiniiliä tai natriumoksibaattia käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 21 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (aika perustuu pitolisantin/metaboliittien puoliintumisaikaan). Pitolisantti/pitolisantin metaboliitit saattavat heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Tämän vuoksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäksi jotakin muuta tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Pitolisantin käytöstä raskauden aikana on vähän tai ei lainkaan tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien teratogeenisyyttä. Pitolisantin/pitolisantin metaboliittien on havaittu läpäisevän rottien istukan (ks. kohta 5.3).

Pitolisanttia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei lääkkeestä mahdollisesti saatava hyöty ole suurempi kuin siitä sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara.

Imetys

On osoitettu, että pitolisantti/pitolisantin metaboliitit erittyvät koe-eläinten rintamaitoon. Tämän vuoksi imettäminen on vasta-aiheista pitolisanttihoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa pitolisantin on havaittu vaikuttavan siemennesteen parametreihin, mutta sillä ei ole havaittu olevan vaikutusta urosten lisääntymiskykyyn tai elävien sikiöiden prosentiosuuteen sitä saaneilla naarailla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pitolisantilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Niille pitolisantilla hoidettaville potilaille, jotka ovat tavanomaista uneliaampia, on kerrottava, että heidän vireystilansa ei välttämättä palaudu normaaliksi. Sellaisten potilaiden, joilla esiintyy erittäin voimakasta päiväväsymystä, mukaan lukien pitolisantilla hoidettavat potilaat, uneliaisuus on arvioitava säännöllisesti uudelleen ja heitä on tarpeen mukaan neuvottava välttämään ajamista tai muuta mahdollisesti vaarallista toimintaa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät pitolisanttihoiton yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset olivat unettomuus (8,4 %), päänsärky (7,7 %), pahoinvointi (4,8 %), ahdistuneisuus (2,1 %), ärtyneisyys (1,8 %), heitehuimaus (1,4 %), masennus (1,3 %), vapina (1,2 %), unihäiriöt (1,1 %), väsymys (1,1 %), oksentelu (1,0 %), huimaus (1,0 %), dyspepsia (1,0 %), painonnousu (0,9 %) ja ylävatsakipu (0,9 %). Vakavimmat ilmoitetut haittavaikutukset olivat epänormaali painonlasku (0,09 %) ja spontaani keskenmeno (0,09 %).

Taulukkomuotoinen lista haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaikki pitolisantin tiedossa olevat haittavaikutukset. Tiedot on kerätty yli 1094:llä narkolepsia- ja muilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja ne on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän termien ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Heikentynyt ruokahalu Lisääntynyt ruokahalu Nesteretentio	Anoreksia Ylensyöminen Syömishäiriöt
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus Ahdistuneisuus Ärtyneisyys Masennus Unihäiriöt	Agitaatio Hallusinaatiot Näkö- ja kuuloharhat Mielialan vaihtelu Epänormaalit unet Dyssomnia Keskiyön unettomuus Nukahtamisvaikeudet Liian varhainen herääminen Hermostuneisuus Jännittyneisyys Apatia Painajaiset Levottomuus Paniikkikohtaukset Vähentynyt libido Lisääntynyt libido	Epänormaali käytös Sekavuustilat Masentunut mieliala Ärtyvyys Pakkoajatukset Epämielilyttävä olo Hypnopompiset hallusinaatiot Masennusoireet Hypnagogiset hallusinaatiot Ajatushäiriöt
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus Vapina	Dyskinesia Tasapainohäiriöt Katapleksia Keskittymiskyvyn häiriöt Dystonia ”On-off”-ilmiö Hypersomnia Migreeni Psykomotorinen ylivilkkaus Levottomat jalat -oireyhtymä Uneliaisuus Epilepsia	Tajunnan menetys Jännityspäänsärky Muistihäiriöt Huono unen laatu

		Hidasliikkeisyys Parestesia	
Silmät		Heikentynyt näöntarkkuus Blefarospasmi	
Kuulo ja tasapainoelin	Huimaus	Korvan soiminen	
Sydän		Lisäyönnit Bradykardia	
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio Kuumat aallot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Haukottelu	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Dyspepsia	Suun kuivuminen Vatsakivut Ripuli Vatsan alueen epämukavuus Ylävatskipu Ummetus Gastroesofageaalinen refluksitauti Mahatulehdus Ruoansulatuselimistön kivut Liikahappoisuus Suun parestesia Vatsavaivat	Vatsan pingottuneisuus Nielemisvaikeus Ilmavaivat Nielemiskipu Suolitulehdus
Iho ja ihonalainen kudος		Ihon punoitus Kutina Ihottuma Runsas hikoilu Hikoilu	Toksinen ihottuma Valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Selkäkipu Lihäsjäykkyys Lihasheikkous Luu- ja lihaskipu Lihaskipu Raajakipu	Niskakipu Muskuloskeletaalinen rintakipu
Munuaiset ja virtsatiet		Tiheävirtsausuus	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			Spontaani keskenmeno
Sukupuolielimet ja rinnat		Metrorragia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Voimattomuus Rintakipu Epänormaali olo Huonovointisuus Turvotus Raajojen turvotus	Kipu Yöhikoilu Paineen tunne

Tutkimukset		Painonnousu Painonlasku Maksaentsyymien nousu	Kreatiini-fosfokinaasiarvojen nousu
		QT-ajan piteneminen EKG:ssä Sydämen sykkeen kiihtyminen Gamma-GT:n nousu	Epänormaali fyysinen kunto EKG:ssä havaittava poikkeava repolarisaatio EKG:ssä havaittava T- aallon inversio

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Päänsärky ja unettomuus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin päänsärky- ja unettomuusjaksoja (7,7–8,4 %). Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Mikäli oireet jatkuvat, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Mahavaivat

Kliinisissä tutkimuksissa 3,5 %:lla pitolisanttia saaneista potilaista havaittiin liukahappoisuudesta johtuvia mahalaukun oireita. Suurin osa oireista oli voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia. Mikäli ne jatkuvat pitkään, on harkittava hoitoa protonipumpun estäjillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V [luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#).

4.9 Yliannostus

Oireet

Wakix-valmisteen yliannostus saattaa aiheuttaa päänsärkyä, unettomuutta, ärtyneisyyttä, pahoinvointia ja vatsakipua.

Hoito

Yliannostustapauksissa on suositeltavaa toimittaa potilas sairaalahoitoon ja seurata hänen elintoimintojaan. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: N07XX11.

Vaikutusmekanismi

Pitolisantti on voimakas, oraalisesti aktiivinen histamiinin H3-reseptorin antagonisti/käänteinen agonisti, joka histamiinin autoreseptoreita estämällä lisää aivojen histaminergisten hermosolujen toimintaa. Nämä hermosolut ovat osa tärkeää koko aivojen alueelle projisoituvaa vireystilaa säätelevää järjestelmää. Lisäksi pitolisantti muovaa muiden välittäjäainejärjestelmien toimintaa ja lisää mm. asetyylikoliinin, noradrenaliinin ja dopamiinin vapautumista aivoissa. Pitolisantin käytön yhteydessä

ei ole kuitenkaan havaittu striatumin (mukaan lukien nucleus accumbens) dopamiinierityksen lisääntymistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

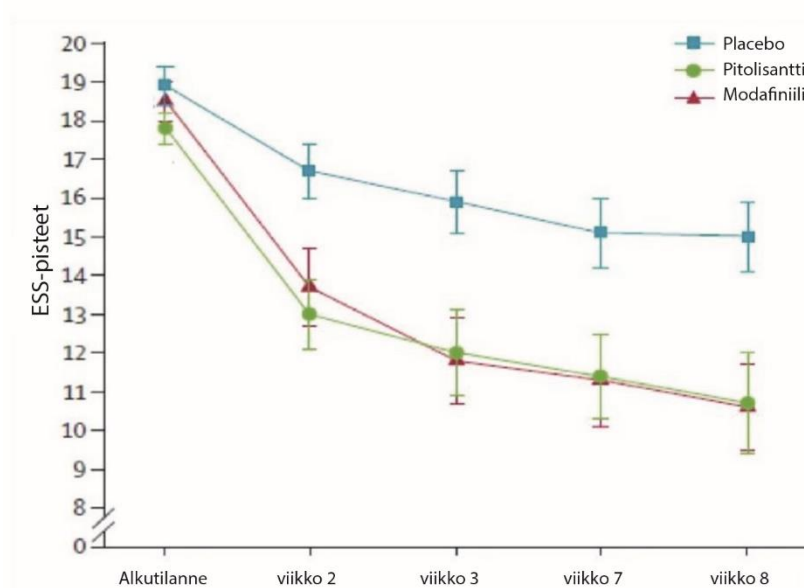
Sekä narkolepsia-katapleksiaa että pelkkää narkolepsiaa sairastavilla potilailla suoritetuissa objektiivisissa testeissä pitolisantin on havaittu kohentavan valveillaolajaksojen tasoa ja kestoa (esim. Maintenance of Wakefulness -testi (MWT)) ja valppaustilaa (esim. Sustained Attention to Response Task -testi (SART)).

Kliininen teho ja turvallisuus

Narkolepsia (johon liittyy tai ei liity katapleksiaa) on krooninen sairaus. Pitolisantin tehokkuus narkolepsian / narkolepsia-katapleksian hoidossa korkeintaan 36 mg:n vuorokausiannoksella on todistettu kahdessa 8 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa (Harmony I ja Harmony CTP). Samanlaisella tutkimusasetelmalla toteutetussa Harmony Ibis -tutkimuksessa vuorokausiannoksen yläraja oli 18 mg. Pitkäaikaista tehoa käsittelevää tutkimustietoa Wakix-valmisteesta tässä käyttöaiheessa on toistaiseksi vain avoimista tutkimuksista ja vähän.

Päätutkimuksen (Harmony 1) joustavan annostelun mahdollistaviin satunnaistettuihin ja kaksoissokkoutettuihin rinnakkaisiin tutkimusryhmiin (pitolisantti vs. plasebo tai modafiniili 400 mg/vrk) kuului yhteensä 94 koehenkilöä (31 näistä sai pitolisanttia, 30 plaseboa ja 33 modafiniilia). Aloitusannos oli 9 mg kerran vuorokaudessa, ja sitä lisättiin vasteen ja sietokyvyn mukaan 18 mg:aan tai 36 mg:aan kerran vuorokaudessa yhden viikon välein. Suurin osa koehenkilöistä (60 %) saavutti 36 mg:n vuorokausiannoksen. Arvioitaessa pitolisantin tehokkuutta voimakkaan päiväaikaisen väsymyksen (EDS) hoidossa tärkein arviointikriteeri oli ESS (Epworth Sleepiness Scale) -pistemäärä. Pitolisanttiryhmän tulokset olivat merkitsevästi lumeryhmän tuloksia parempia (keskimääräinen ero -3,33; 95 % CI [-5,83 – -0,83]; $p < 0,05$), mutta eivät eronneet modafiniiliryhmän tuloksista (keskimääräinen ero: 0,12; 95 % CI [-2,5 – 2,7]). Kummallakin aktiivisella lääkkeellä havaittiin samaa tasoa oleva herättävä vaikutus (kuva 1).

Kuva 1: Harmony 1 -tutkimuksen Epworth Sleepiness Scale (ESS) -pisteiden (keskiarvo ± SEM) muutokset lähtötilanteesta viikkoon 8.



Epworth-pisteissä havaittuja muutoksia tukivat kaksi valppaustilan ja huomiokyvyn testiä (MWT, $p=0,044$, ja SART, $p=0,053$, lähes tilastollisesti merkitsevä).

Katapleksiakohtauksista aiemmin kärsineillä potilailla tämän oireen esiintymistiheys laski enemmän ($p=0,034$) pitolisanttia saaneiden ryhmässä (-65 %) kuin lumeryhmässä (-10 %). Päivittäisten katapleksiakohtausten määrä (geometrinen keskiarvo) oli pitolisanttiryhmässä koejakson alussa 0,52 ja lopussa 0,18. Lumeryhmässä vastaavat luvut olivat 0,43 ja 0,39, esiintyvyyssuhde $rR=0,38$ [0,16 ; 0,93] ($p=0,034$).

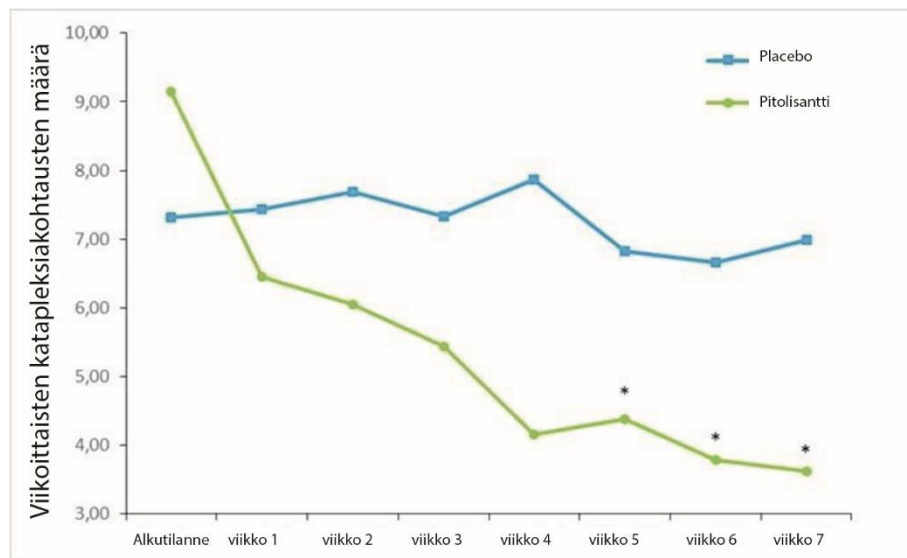
Toiseen päätutkimukseen (Harmony Ibis) osallistui 165 potilasta (potilaista 67 sai pitolisanttia, 33 plaseboa ja 65 modafiniilia). Molemmissa päätutkimuksissa oli sama tutkimusasetelma, mutta Harmony Ibis -tutkimuksessa pitolisantin suurin sallittu vuorokausiannos oli 18 mg (Harmony I -tutkimuksessa käytetyn 36 mg:n sijaan) ja kyseisen annoksen saavutti 75 % potilaista. Tämän epätasapainon johdosta tuloksia analysoitiin sekä tutkimuspaikkoja ryhmitellen että ilman klusterointia. Konservatiivisimman arvion mukaan pitolisantin aiheuttama ESS-pistemäärän lasku ei ollut merkitsevä (pitolisanti-placebo = -1,94; $p=0,065$) eivätkä katapleksiakohtausten määrässä havaitut tulokset 18 mg:n annostelulla vastanneet ensimmäisessä tutkimuksessa 36 mg:n annostelulla saatuja tuloksia.

Valppaustilaa ja huomiokykyä koskevien objektiivisten testien (MWT ja SART) tulokset paranivat pitolisanttiryhmässä ($p=0,009$) enemmän kuin lumeryhmässä ($p=0,002$). Pitolisanttiryhmän ($p=0,713$) ja modafiniiliryhmän ($p=0,294$) välillä ero ei ollut merkitsevä.

Tutkimusta tukeva, kaksoissokkoutettu ja satunnaistettu Harmony CTP -rinnakkaisryhmätutkimus, jossa pitolisanttia verrattiin plaseboon, suunniteltiin erityisesti selvittämään pitolisantin tehoa sellaisten potilaiden hoidossa, joilla narkolepsiaan liittyy usein ilmeneviä katapleksiakohtauksia. Tutkimuksen ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli katapleksiakohtausten määrän keskimääräinen viikoittainen muutos kahden ensimmäisen viikon ja tutkimusjakson neljän viimeisen viikon aikana saavutetun vakaan tilan hoitojakson aikana. Tutkimukseen osallistui 105 alkutilanteessa tihein väliajoin katapleksiakohtauksia saavaa narkolepsiapotilasta (54:lle annettiin pitolisanttia, 51:lle plaseboa). Aloitusannos oli 4,5 mg kerran vuorokaudessa ja sitä lisättiin vasteen ja sietokyvyn mukaan 9, 18 tai 36 mg:aan asti kerran vuorokaudessa yhden viikon väliajoin. Suurin osa koehenkilöistä (65 %) saavutti 36 mg:n vuorokausiannoksen.

Ensisijaisen tehokkuuden päätetapahtuman, WRC-arvon (Weekly Rate of Cataplexy episodes, Viikoittainen katapleksiakohtausten määrä), tulokset olivat merkitsevästi parempia pitolisanttia saaneiden ryhmässä kuin plaseboa saaneilla ($p < 0,0001$). Pitolisanttiryhmässä asteittainen lasku lähtötilanteesta koejakson loppuun oli 64 % (kuva 2). Koejakson alussa WRC-arvon geometrinen keskiarvo oli lumeryhmässä 7,31 (mediaani=6,5 [4,5; 12]) ja pitolisanttiryhmässä 9,15 (mediaani=8,5 [5,5; 15,5]). Vakaan jakson aikana (koejakson loppuun mennessä) WRC-arvon geometrinen keskiarvo laski lumeryhmässä 6,79:ään (mediaani=6 [3; 15]) ja pitolisanttiryhmässä 3,28:aan (mediaani=3 [1,3; 6]) niillä potilailla, joilla oli tutkimusjakson aikana vähintään yksi katapleksiakohtaus. Pitolisanttiryhmässä havaittu WRC-arvo oli noin puolet lumeryhmän vastaavasta: pitolisantin vaikutuksen suuruutta suhteessa plaseboon kuvaa esiintyvyyssuhteen arvo rR (Pt/Pb), $rR=0,512$; 95 % CI [0,435 – 0,603]; $p<0,0001$). Pitolisantin vaikutuksen suuruus suhteessa plaseboon WRC-arvoa tutkivassa mallissa (BOCF, kiinteä vaikutus: keskus) oli 0,581, 95 % CI [0,493 – 0,686]; $p<0,0001$.

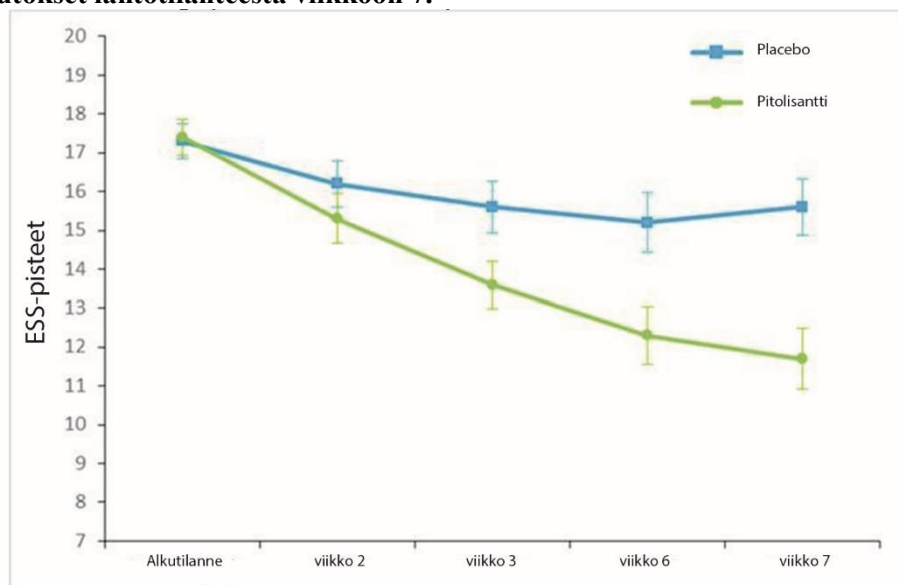
Kuva 2: Harmony CTP -tutkimuksessa havaittujen viikoittaisten katapleksiakohtausmäärien muutokset (geometrinen keskiarvo) alkutilanteesta viikkoon 7.



* $p < 0,0001$ vs. plasebo

Lisäksi arvioitiin pitolisantin tehokkuutta voimakkaan päiväaikaisen väsymyksen (EDS) hoitokeinona ESS-pisteiden pohjalta. Pitolisanttia saaneiden ryhmässä ESS-pisteet olivat alkutilanteen ja koejakson lopun välillä laskeneet enemmän kuin lumeryhmässä. Lumeryhmässä havaittu keskimääräinen muutos oli $-1,9 \pm 4,3$ (keskiarvo \pm sd) ja pitolisanttia saaneiden ryhmässä $-5,4 \pm 4,3$, ($p < 0,0001$) (kuva 3). Tätä voimakasta päiväaikaista väsymystä koskevaa tulosta tukivat myös MWT-testin tulokset. Kyseisen testin suhdelukujen geometrinen keskiarvo ($MWT_{\text{-arvo jakson lopussa}}/MWT_{\text{-arvo jakson alussa}}$) oli 1,8 (95 % CI 1,19; 2,71, $p=0,005$). Pitolisanttiryhmän MWT-arvo oli 80 % lumeryhmän vastaavaa arvoa korkeampi.

Kuva 3: Harmony CTP -tutkimuksen Epworth Sleepiness Scale (ESS) -arvojen (keskiarvo \pm SEM) muutokset lähtötilanteesta viikkoon 7.



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Wakix-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän narkolepsian, johon liittyy tai ei liity katapleksiaa, hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveiden koehenkilöiden altistumista pitolisantille selvitettiin tutkimuksissa, joihin osallistui yli 200 henkilöä. Heille annettiin pitolisanttia suurimmillaan 216 mg:aan asti kohonneina kerta-annoksina korkeintaan 28 päivän ajan.

Imeytyminen

Pitolisantti imeytyy nopeasti ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa noin 3 tuntia annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Pitolisantti sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (>90 %) ja jakautuu suunnilleen samassa määrin punasoluihin ja plasmaan.

Biotransformaatio

Pitolisantin metabolisoituminen ihmisessä on selvitetty kaikilta osin. Tärkeimmät konjugoitumattomat metaboliitit ovat useista kohdista hydroksyloituja johdannaisia ja pitolisantin hajonneita muotoja, jotka johtavat inaktiiviseen tärkeään karboksyylihapon metaboliittiin, jota havaitaan virtsassa ja seerumissa. Ne muodostuvat CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien vaikutuksesta. Useita konjugoituneita metaboliitteja on tunnistettu, näistä tärkeimpinä (inaktiivisina) pitolisantin happometaboliitin kaksi glysiinikonjugaattia ja monohydroksi-desaturoituneen pitolisantin ketonimetaboliitin glukuronidi.

Maksan mikrosomeissa pitolisantti ja sen tärkeimmät metaboliitit eivät merkittävästi estä sytokromientsyymien CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4 ja uridiinidifosfaatti-glukuronosyyli transferaasien (UDPGT) UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 toimintaa edes pitoisuudella 13,3 µM, mikä on huomattavasti korkeampi pitoisuus kuin terapeuttisilla annoksilla saavutettavat pitoisuudet. Pitolisantti on kohtuullisen voimakas CYP2D6-entsyymin estäjä (IC₅₀ = 2,6 µM).

Pitolisantti indusoi entsyymejä CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2B6 *in vitro*. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia on odotettavissa CYP3A4:n ja CYP2B6:n substraattien kanssa ja, ekstrapoloimalla, UGT-entsyymien, CYP2C:n ja P-gp:n substraattien kanssa (ks. kohta 4.5).

In vitro -tutkimustulosten mukaan pitolisantti ei ole P-gp:n tai rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti tai estäjä. Pitolisantti ei ole OATP1B1- tai OATP1B3-kuljettajaproteiinin substraatti. Testatuilla pitoisuuksilla pitolisantin ei havaittu merkittäväällä tavalla estävän OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, MATE1:n tai MATE2K:n toimintaa. Pitolisantin on havaittu estävän OCT1:n toimintaa yli 50 % pitoisuudella 1,33 µM. Pitolisantin ekstrapoloitu IC₅₀-arvo on 0,795 µM (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Pitolisantin puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia. Toistuvassa annostelussa vakaa tila saavutetaan noin 5–6 päivän kuluttua annostelun aloittamisesta ja sen myötä aineen pitoisuus seerumissa suurenee noin 100 % kerta-annoksen jälkeiseen pitoisuuteen verrattuna. Yksilöiden välinen vaihtelu on melko suurta, ja joillakin koehenkilöillä on havaittu poikkeavan korkeita pitoisuuksia (ilman toleranssi ongelmia).

Aine poistuu elimistöstä pääosin virtsaan (noin 63 %), inaktiivisen konjugoitumattoman metaboliitin (BP2.951) ja glysiiniin konjugoituneen metaboliitin muodossa. 25 % annoksesta poistuu elimistöstä uloshengitysilmaan ja hyvin pieni osa (< 3 %) ulosteeseen, jossa on havaittu vain hyvin pieniä määriä BP2.951:tä tai pitolisanttia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kun pitolisantin annos kaksinkertaistetaan 27 mg:sta 54 mg:aan, $AUC_{0-\infty}$ -arvo kasvaa noin 2,3-kertaiseksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät

68–80-vuotiaita koskee sama pitolisantin farmakokinetiikka kuin nuorempia (18–45-vuotiaita) potilaita. Yli 80-vuotiailla kinetiikka muuttuu lievästi, mutta muutoksilla ei ole kliinistä merkitystä. Iäkkäitä koskevaa tutkimustietoa on saatavilla vain vähän. Tämän vuoksi iäkkäiden potilaiden annosta on säädettävä yksilöllisesti kunkin potilaan maksan ja munuaisten toiminnan mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (asteet 2–4 kroonisen munuaistaudin kansainvälisessä luokittelussa, ts. kreatiniinipuhdistuma välillä 15–89 ml/min) C_{max} - ja AUC-arvojen on havaittu olevan noin 2,5-kertaisia ja puoliintumisajan sama kuin terveillä koehenkilöillä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavien potilaiden ja terveiden koehenkilöiden välillä ei havaittu farmakokinetiikkaa koskevia eroavaisuuksia. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavilla AUC-arvon havaittiin olevan noin 2,4-kertainen ja puoliintumisajan kaksinkertainen (ks. kohta 4.2). Pitolisantin farmakokinetiikkaa toistuvassa annostelussa ei ole vielä arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä.

Hitaat CYP2D6-metaboloijat

Pitolisanttialtistus oli korkeampi hitailla CYP2D6-metaboloijilla kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa; 1. päivänä C_{max} -arvo oli 2,7-kertainen ja $AUC_{(0-tau)}$ -arvo 3,2-kertainen, 7. päivänä vastaavat tulokset olivat 2,1-kertainen (C_{max}) ja 2,4-kertainen ($AUC_{(0-tau)}$). Pitolisantin seerumin puoliintumisaika oli pidempi hitailla CYP2D6-metaboloijilla kuin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla.

Rotu

Rodun vaikutusta pitolisantin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimuksessa, jossa ainetta annettiin 1 kuukauden ajan hiirille, 6 kuukauden ajan rotille ja 9 kuukauden ajan apinoille, NOAEL-arvot olivat (edellä esitetystä järjestyksessä) 75, 30 ja 12 mg/kg/vrk, joista seuraavat turvamarginaalit ovat 9, 1 ja 0,4, kun tulokset suhteutetaan ihmisille annettavasta terapeuttisesta annoksesta saatavaan altistukseen. Rotilla havaittiin ohimeneviä ja palautuvia kouristusjaksoja T_{max} -tasolla. Nämä saattavat kuitenkin liittyä metaboliittiin, jota on hyvin runsaasti rottien elimistössä, mutta jota ei esiinny ihmisissä. Apinoissa korkeimmilla annoksilla raportoitiin ohimeneviä, keskushermostoon liittyviä kliinisiä oireita, mukaan lukien oksentelua, vapinaa ja kouristuksia. Korkeimmilla annoksilla apinoilla ei havaittu histopatologisia muutoksia. Rotilla havaittiin joitakin histopatologisia muutoksia tietyissä elimissä (maksan, pohjukaissuoli, kateenkorva, lisämunuaisten ja keuhkot).

Pitolisanti ei ollut genotoksinen eikä sillä havaittu karsinogeenista vaikutusta.

Pitolisantilla havaittiin teratogeeninen vaikutus emolle toksisilla annoksilla (teratogeenisuuden turvamarginaalit rotilla ja kaneilla <1). Korkeilla annoksilla pitolisanti aiheutti morfologisia poikkeavuuksia siittiöissä ja vähensi näiden liikkumista aiheuttamatta merkittävää vaikutusta urosrottien hedelmällisyysindekseissä. Naarasrotilla sama annostelu pienensi alkuvaiheessa elossa olevien sikiöiden prosenttiosuutta ja kasvatti implantaation jälkeisten keskenmenojen määrää (turvamarginaali=1). Lisäksi pitolisantin havaittiin hidastavan syntymänjälkeistä kehitystä (turvamarginaali=1).

Pitolisantin / pitolisantin metaboliittien on havaittu läpäisevän eläinten istukan.

Rotilla tehdyissä lapsia koskevissa toksisuustutkimuksissa korkeiden pitolisanttiannosten havaittiin aiheuttavan annoskoosta riippuvaa kuolleisuutta ja kouristuskohtauksia, jotka kuitenkin saattavat johtua rotan (mutta ei ihmisten) elimistössä suuressa määrin esiintyvistä metaboliitista.

Terapeuttisia pitoisuuksia suuremmalla IC₅₀ -arvolla pitolisantilla havaittiin hERG-kanavan salpausta. Sen havaittiin lisäksi aiheuttavan QTc-aikojen lievää pidentymistä koirilla.

Prekliinisessä tutkimusvaiheessa lääkeriippuvuuden ja -väärinkäytön todennäköisyyttä tutkittiin hiirillä, apinoilla ja rotilla. Toleranssia, riippuvuutta ja itsenäistä käyttöä koskevien tutkimusten perusteella ei kuitenkaan voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinenselluloosa
krosprovidoni (tyyppi A)
talkki
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

polyvinyylialkoholi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 3350
talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Wakix 4,5 mg tabletti

3 vuotta

Wakix 18 mg tabletti

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HD-polyeteenipurkki (HDPE), jossa sinetöity, lapsiturvallinen ja kuivausainetta (silikageeliä) sisältävä polypropeeni-kierrekorkki.

Yksi purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Wakix 4,5 mg: Saatavana pakkauksissa, joissa on yksi 30 tabletin purkki.

Wakix 18 mg: Saatavana pakkauksissa, joissa on yksi 30 tabletin purkki, tai kerrannaispakkauksissa, joissa on 90 (3 purkkia on 30) tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Ranska
Puhelin: +33 (0)1 47 03 66 33
Faksi: +33 (0)1 47 03 66 30
sähköposti: contact@bioprojet.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31/03/2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Yksityiskohtaisempaa tietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta:
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN
(VASTAAVIEN) VALMISTAJAN (VALMISTAJIEN) NIMI
(NIMET)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVIEN VALMISTAJIEN NIMET

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Mikäli määräaikaista turvallisuuskatsausta ja RMP:n päivitystä koskevat määräajat päättyvät samaan aikaan, näitä koskevat raportit voidaan toimittaa yhdessä.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, Wakix-valmisteen käyttöä koskeva monikeskus-turvallisuustutkimus, jossa tutkitaan valmisteen lääkekäyttöä ja kerätään tietoa sen turvallisuudesta tavanomaisessa hoidossa.	Loppuraportti: 3Q 2023

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitolisantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen 4,5 mg Wakix-tabletti sisältää 5 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 4,45 mg pitolisanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1068/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Wakix 4,5 mg

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitolisantti
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

EN

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 tablettia

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAHVIOSIOSSA - SISÄLTÄÄ BLUE BOX-TEKSTIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitolisantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen 18 mg Wakix-tabletti sisältää 20 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 17,8 mg pitolisanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1068/002 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Wakix 18 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

90 TABLETTIA SISEMPI LAATIKKO KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 x 30) – ILMAN BLUE BOX-TEKSTIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitolisantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen 18 mg Wakix-tabletti sisältää 20 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 17,8 mg pitolisanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä yksittäin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1068/003 90 kalvopäällysteistä tablettia (3purkkia á 30)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Wakix 18 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

90 TABLETTIA MONIPAKKAUKSEN (3 x 30) ULOMMAISEN LÄPINÄKYVÄN KÄÄREEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX-TEKSTIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitolisantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen 18 mg Wakix-tabletti sisältää 20 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 17,8 mg pitolisanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 90 (3 pulloa á 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/15/1068/003 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia á 30)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Wakix 18 mg

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitolisantti
Suun kautta.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

VKP

4. ERÄNUMERO

EN

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 tablettia

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit
pitolisantti

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Katso kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Wakix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Wakixia
3. Miten Wakixia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Wakixin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Wakix on ja mihin sitä käytetään

Wakixin vaikuttava aine on pitolisantti. Se on lääkeaine, jota käytetään aikuisten narkolepsian ja narkolepsia-katapleksian hoitoon.

Narkolepsia on unihäiriö, joka aiheuttaa voimakasta päiväaikaista väsymystä ja johon liittyy äkillistä, epätavallisissa tilanteissa tapahtuvaa nukahtelua (nukahtelukohtauksia). Katapleksia tarkoittaa äkillisen tunnereaktion (esim. raivo, pelko, ilo, nauru tai yllättyminen) aiheuttamaan äkillistä lihasheikkoutta tai halvausta, johon ei liity tajunnanmenetystä.

Lääkkeen vaikuttava aine, pitolisantti, kiinnittyy aivojen valvetilaa sääteleviin soluihin. Tämä vähentää päiväajan väsymystä ja katapleksiaa ja edistää valveillaoloa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Wakixia

Älä ota Wakixia, jos

- olet allerginen pitolisantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- sinulla on vaikea maksasairaus. Pitolisantti hajoaa pääosin maksassa, ja sitä saattaa kertyä elimistöön liian suuria määriä, jos sitä käyttävän potilaan maksan toiminta on merkittävästi heikentynyt.
- imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Wakixia, jos

- sinulla on joskus ollut ahdistuneisuutta tai masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatuksia.
- sinulla on maksa- tai munuaisongelmia, sillä annosta on tällöin ehkä muutettava.
- sinulla on mahahaava tai käytät mahaa ärsyttäviä lääkkeitä, kuten tulehduskipulääkkeitä, sillä Wakixin on raportoitu aiheuttavan mahaoireita.
- olet ylipainoinen tai anorektinen, sillä paino saattaa muuttua (nousta tai laskea) Wakix-hoidon aikana.
- sinulla on sydänongelmia. Lääkäriin on tarkistettava sydämen tila säännöllisesti Wakix-hoidon aikana.
- sairastat vaikeahoitosta epilepsiaa.

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Wakix-valmisteen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Wakix-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Wakix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Wakix saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan, ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Wakix toimii. Lääkäriin saattaa olla tarpeen muuttaa annosta.

Sinun on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos käytät Wakix-valmistetta yhdessä tiettyjen masennuslääkkeiden (esim. imipramiini, klomipramiini ja mirtatsapiini) tai eräiden allergialääkkeiden (antihistamiinit, esim. feniramiinimaleaatti, klorfeniramiini, difenhydramiini, prometatsiini ja mepyramiini) kanssa.

Kerro lääkärille, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä: rifampisiini (antibiootti), fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali (epilepsialääkkeitä), kinidiini ja digoksiini (rytmihäiriölääkkeitä), paroksetiini, fluoksetiini, venlafaksiini ja duloksetiini (masennuslääkkeitä), mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, kasvirohdosvalmiste masennuksen hoitoon), bupropioni (lääke masennuksen hoitoon tai tupakoinnista vieroittamiseen), sinakalseetti (lisäkilpirauhaslääke), terbinafiini (lääke sieni-infektioiden hoitoon), metformiini ja repaglinidi (diabeteslääkkeitä), dosetakseli ja irinotekaani (syöpälääkkeitä), sisapridi (lääke refluksitautin hoitoon), pimotsidi (psykykenlääke), halofantriini (malarialääke), efavirentsi (lääke HIV-infektion hoitoon), morfiini ja parasetamoli (kipulääkkeitä), dabigatraani ja varfariini (verenohennuslääkkeitä), probenesidi (lääke kihdin ja kihtiartriitin hoitoon). Pitolisanttia voidaan käyttää yhdessä modafiniilin tai natriumoksibaatin kanssa.

Wakix saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa, minkä vuoksi hoidon aikana on käytettävä lisäksi jotakin muuta tehokasta ehkäisy menetelmää (ks. kohta "Raskaus").

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Wakix-valmistetta ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana, ellei lääkäri ole määrännyt toisin. Wakix-valmisteen raskaudenaikaisen käytön riskejä ei tunneta. Jos olet nainen, sinun on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä Wakix-hoidon aikana ja vähintään 21 vuorokauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Koska Wakix saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa, hoidon aikana on käytettävä lisäksi jotakin muuta tehokasta ehkäisykeinoa.

Imetys

Wakix erittyä eläinten rintamaitoon. Potilaiden on keskeytettävä imetus Wakix-hoidon ajaksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinun on oltava varovainen tehdessäsi tarkkaavaisuutta vaativia toimia, kuten ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita. Jos et ole varma siitä, heikentääkö sairautesi ajokykyä, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

3. Miten Wakixia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoito aloitetaan yleensä kerran päivässä otettavalla 9 mg:n vuorokausiannoksella, mistä annosta nostetaan kolmen viikon aikana asteittain potilaalle parhaiten sopivaan annokseen. Lääkäri voi muuttaa annosta missä tahansa hoidon vaiheessa sen perusteella, miten hyvin lääke tehoaa ja miten hyvin siedät sitä.

Voi kulua joitakin päiviä ennen kuin tunnet lääkkeen vaikutuksen. Lääkkeen täysi hyöty havaitaan yleensä muutaman viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Älä muuta Wakixin annosta itse. Kaikkien annosmuutosten on tapahduttava lääkärin määräyksestä ja seurannassa.

Jos annoksesi on 4,5 mg, ota yksi 4,5 mg:n tabletti.

Jos annoksesi on 9 mg, ota kaksi 4,5 mg:n tablettia.

Jos annoksesi on 18 mg, ota yksi 18 mg:n tabletti.

Jos annoksesi on 36 mg, ota kaksi 18 mg:n tablettia.

Ota Wakix suun kautta kerran päivässä, aamuisin aamiaisen yhteydessä.

Älä ota Wakixia iltapäivällä, sillä tämä saattaa vaikeuttaa nukahtamista.

Jos otat enemmän Wakix-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Wakix-tablettia, ota välittömästi yhteyttä lähimmän sairaalan ensiapuun tai kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin. Yliannostuksen oireita voivat olla päänsärky, vatskipu, yleinen sairauden tunne tai ärtymys. Lisäksi sinulla saattaa olla univaikeuksia. Ota tämä pakkausseloste ja kaikki jäljellä olevat tabletit mukaasi.

Jos unohdat ottaa Wakixia

Jos unohdat ottaa lääkkeen, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi aiemmin ottamatta jääneen annoksen.

Jos lopetat Wakix-valmisteen ottamisen

Jatka Wakix-valmisteen käyttöä sen mukaan mitä lääkäri on määrännyt. Älä lopeta käyttöä yhtäkkiä omin päin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos havaitset haittavaikutuksia, ota yhteyttä lääkäriin.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Unettomuus, ahdistuneisuus, ärtyneisyys, masennus, uniongelmat
- Päänsärky, huimaus, tasapainovaikeudet, vapina
- Pahoinvointi, oksentaminen, ruoansulatushäiriöt
- Väsymys

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä yhdellä henkilöllä sadasta):

- Hikoilu
- Ruokahalun väheneminen tai lisääntyminen
- Turvotus
- Levottomuus, hermostuneisuus, näkö- tai kuuloharhat
- Tunnetilan muutokset
- Epänormaalit unet
- Jännittyneisyys
- Nukkumisvaikeudet nukkumaan mennessä, keskellä yötä tai juuri ennen aamua, unessa pysymiseen liittyvät vaikeudet, (liiallinen) uneliaisuus
- Välinpitämättömyys ja tunneköyhyys
- Painajaiset
- Rauhattomuus ja kyvyttömyys pysyä paikallaan
- Paniikkireaktiot
- Muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen halukkuus
- Äkillinen ja ohimenevä lihasheikkous, hallitsemattomat lihaskouristukset tai yhden jalan liikkeet
- Keskittymiskyvyn häiriöt
- Migreeni
- Epilepsia
- Heikkouden tunne
- Liikehäiriöt, kehon hidasliikkeisyys
- Kihelmöinti, kutinan tunne, pistely tai polttava tunne iholla
- Äkilliset ja ennalta-arvaamattomat liike- ja liikkumattomuusjaksot
- Epävakaa olo
- Heikentynyt näöntarkkuus, silmäluomen epänormaali supistuminen tai nykiminen
- Korvien soiminen
- Epänormaali tai hidas tai nopea sydämen syke, korkea tai matala verenpaine, kuumat aallot
- Haukottelu
- Suun kuivuminen
- Ripuli, vatsakivut, epämukavuuden tunne vatsan alueella, ummetus, närästys, muut vatsavaivat, mahatulehdus, ruoansulatuselimistön liikkahapaisuus
- Kutina, kasvoihottuma ja siihen liittyvä poskien ja nenän punoitus, runsas hikoilu
- Nivelkipu, selkäkipu, lihasjäykkyys, lihasheikkous, kipu lihaksessa tai luussa, kipu varpaissa tai sormissa
- Virtsaamishäiriöt
- Epänormaali vuoto kohdusta
- Voimattomuus, rintakipu, epämukava olo, turvotus
- Painonnousu tai painonlasku, sydämen epänormaalit EKG-löydökset, poikkeavat veren maksa-arvot

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä yhdellä henkilöllä tuhannesta):

- Ruokahalun väheneminen tai lisääntyminen
- Epätavallinen käytös, sekavuus, masentunut mieliala, ärtyvyys, henkinen epämukavuuden tunne, nukkuessa koetut näkö-, kuulo- ja tuntoaistien harhat
- Tajunnan menetys, jännityspäänsärky, muistihäiriöt, huono unen laatu
- Vatsavaivat, nielemisvaikeudet ja -kivut, ilmavaivat, suolitulehdukset
- Ihotulehdukset, korostunut herkkyys auringonvalolle

- Niskakipu, rintakipu
- Spontaani keskenmeno
- Kipu, yöhikoilu, paineen tunne
- Kohonnut kreatiniinifosfokinaasientsyymien pitoisuus veressä, epänormaali fyysinen kunto, EKG-muutokset

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta, [ks. Liite V](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Wakixin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Wakix sisältää

Vaikuttava aine on pitolisantti.

Wakix 4,5 mg tabletti

Kukin tabletti sisältää 5 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 4,45 mg pitolisanttia.

Wakix 18 mg tabletti

Kukin tabletti sisältää 20 mg pitolisanttihydrokloridia vastaten 17,8 mg pitolisanttia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krosprovidoni, talkki, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi, makrogoli 3350.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Wakix 4,5 mg -valmiste on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 3,7 mm ja jossa on toisella puolella merkintä ”5”.

Wakix 18 mg -valmiste on valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 7,5 mm ja jossa on toisella puolella merkintä ”20”.

Wakix-valmisteita on saatavana purkeissa, jotka sisältävät 30 tablettia.

Wakix 4,5 mg: Saatavana pakkauksissa, joissa on yksi 30 tabletin purkki.

Wakix 18 mg: Saatavana pakkauksissa, joissa on yksi 30 tabletin purkki, tai kerrannaispakkauksissa, joissa on 90 (3 purkkia on 30) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Ranska

Valmistaja

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

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Yksityiskohtaisempaa tietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla. QR-koodi lisää URL {tuotetiedot sisältävän EMA-verkkosivun osoite ei vielä tiedossa} Löydät tiedot myös käyttämällä alla olevaa QR-koodia.