

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Wakix 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Wakix 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 4,45 mg pitolisandile.

Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Wakix 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 3,7 mm, mille ühel küljel on märgistus „5”.

Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 7,5 mm, mille ühel küljel on märgistus „20”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Wakix on näidustatud katapleksiaga ja katapleksiata narkolepsia raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 6 aasta vanusest (vt ka lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama unehäirete ravis kogenud arst.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Wakixit tuleb kasutada väikseimas toimivas annuses sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest ja taluvusest, järgides ülestiitrimise skeemi. Ööpäevast annust 36 mg ei tohi ületada.

- 1. nädal: algannus 9 mg (kaks 4,5 mg tabletti) ööpäevas.

- 2. nädal: annust võib suurendada 18 mg-ni (üks 18 mg tablett) ööpäevas või vähendada 4,5 mg-ni (üks 4,5 mg tablett) ööpäevas.
- 3. nädal: annust võib suurendada 36 mg-ni (kaks 18 mg tabletti) ööpäevas.

Arsti otsusel ja patsiendi ravivastuse alusel võib annust mis tahes ajal vähendada (kuni 4,5 mg-ni ööpäevas) või suurendada (kuni 36 mg-ni ööpäevas).

Ööpäevane koguannus tuleb sisse võtta korraga hommikusöögi ajal.

#### *Raviefekti püsimine*

Kuna pikaajalise kasutamise kohta on andmed piiratud (vt lõik 5.1), tuleb arstil raviefekti püsimit regulaarselt hinnata.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Andmed eakate kohta on piiratud. Seepärast tuleb eakate annuseid kohandada nende neeru- ja maksatalitlusega.

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel on maksimaalne ööpäevane annus 18 mg.

##### *Maksakahjustus*

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) võib kaks nädalat pärast ravi algust ööpäevast annust suurendada, kuid mitte üle maksimaalse annuse 18 mg (vt lõik 5.2).

Pitolisant on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 4.3).

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

##### *Lapsed*

Wakixit tuleb kasutada optimaalse annusega, sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest ja taluvusest, vastavalt tiitrimise skeemile ja ületamata annust 36 mg ööpäevas (18 mg ööpäevas lastel, kes kaaluvad alla 40 kg).

- 1. nädal: algannus 4,5 mg (üks 4,5 mg tablett) ööpäevas.
- 2. nädal: annuse võib suurendada 9 mg-ni (kaks 4,5 mg tabletti) ööpäevas.
- 3. nädal: annuse võib suurendada 18 mg-ni (üks 18 mg tabletti) ööpäevas.
- 4. nädal: 40 kg ja rohkem kaaluvatel lastel võib annuse suurendada 36 mg-ni (kaks 18 mg tabletti) ööpäevas.

Arsti hinnangul ja patsiendi ravivastuse põhjal võib annuse igal ajal vähendada (kuni 4,5 mg-ni ööpäevas) või suurendada (kuni 36 mg-ni ööpäevas 40 kg ja rohkem kaaluvatel lastel või 18 mg-ni ööpäevas alla 40 kg kaaluvatel lastel).

Ööpäevane koguannus tuleb sisse võtta korraga hommikusöögi ajal.

##### *Nõrgad metaboliseerijad*

Võrreldes CYP2D6 ulatuslike metaboliseerijatega on CYP2D6 nõrkadel metaboliseerijatel täheldatud suuremat süsteemset ekspositsiooni (kuni 3 korda). Ülestiitrimise skeemis tuleb suuremat ekspositsiooni annuse suurendamisel arvesse võtta.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksakahjustus (Child-Pugh' klass C).

Imetamine (vt lõik 4.6).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Psühhiaatrilised häired

Pitolisanti tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on anamneesis psühhiaatrilised häired, näiteks suur ärevus ja raske depressioon, millega kaasneb suitsiidirisk. Patsientidel, keda on varem ravitud pitolisandiga, on täheldatud enesetapumõtteid.

##### Maksa- või neerukahjustus

Pitolisanti tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on kas neeru- või mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh' klass B), ning annustamiskeeme tuleb kohandada vastavalt lõigule 4.2.

##### Seedetrakti häired

Seoses pitolisandiga on teatatud maoga seotud kõrvaltoimetest, seepärast tuleb seda ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on happesusega seotud maohaigused (vt lõik 4.8) või kui ravimit manustatakse koos mao ärritusnähte põhjustavate ravimitega, näiteks kortikosteroidide või MSPVA-dega.

##### Toitumishäired

Suure ülekaaluga või raskekujulise anoreksiaga patsientidele tuleb pitolisanti manustada ettevaatusega (vt lõik 4.8). Kui kehakaal märkimisväärselt muutub, peab arst ravi üle vaatama.

##### Südame häired

Kahes spetsiaalses QT uuringus pikendasid pitolisandi supratherapeutilised annused (3...6 korda raviannusest suuremad ehk 108...216 mg) QTc-intervalli vaid vähe kuni mõõdukalt (10...13 ms). Kliinilistes uuringutes ei tuvastatud pitolisandi terapeutilistes annustes kasutamisel midagi, mis viitaks probleemidele kardiale ohutusega. Siiski tuleb südamehaigusega patsiente, kes saavad samal ajal teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid või ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad riski repolarisatsioonihäire tekkeks või kes saavad samal ajal pitolisandi  $C_{max}$ -i ja AUC suhet oluliselt suurendavaid ravimeid (vt lõik 4.5) või raske neeru- või mõõduka maksakahjustusega patsiente (vt lõik 4.4) hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

##### Epilepsia

Loomudelites on suurte annuste kasutamisel teatatud krampide tekkest (vt lõik 5.3). Kliinilistes uuringutes on teatatud ühest epilepsia ägenemise juhust epilepsiaga patsiendil. Raske epilepsiaga patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik.

##### Viljakas eas naised

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt kuni 21 päeva pärast ravi lõppu (pitolisandi ja selle metaboliitide poolväärtusaegade alusel) kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Pitolisant võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama alternatiivset tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

##### Koostoimed teiste ravimitega

Vältida tuleb pitolisandi kombinatsiooni CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (vt lõik 4.5).

#### Tagasilöögi fenomen

Kliinilistes uuringutes ei teatud tagasilöögi fenomeni esinemisest. Siiski tuleb patsienti ravi lõpetamisel jälgida.

#### Ravimite kuritarvitamine

Kliiniliste andmete kohaselt puudus pitolisandi kuritarvitamise oht või see oli väike (ravimi kuritarvitamise ohu eriuuringus annustega 36 kuni 216 mg täiskasvanutel; 3. faasi uuringutes täheldatud kuritarvitamisega seotud kõrvaltoimeid).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Antidepressandid

Pitolisandi efektiivsust võivad vähendada tri- või tetratsükliilised antidepressandid (nt imipramiin, klomipramiin, mirtasapiin), kuna neil on antagonistlik toime histamiini H1-retseptoritesse ja see võib ravimi toimel ajus vabaneva endogeense histamiini toime nullida.

#### Antihistamiinid

Hematoentsefaalset barjääri läbivad antihistamiinid (H1-retseptori antagonistid) (nt feniramiinmaleaat, kloorfeniramiin, difenhüdramiin, prometasiin, mepüramiin, doksülamiin) võivad pitolisandi efektiivsust vähendada.

#### QT-intervalli pikendavad ained või ained, mis teadaolevalt suurendavad repolarisatsioonihäirete tekkeriski

Kombineerida pitolisandiga hoolika jälgimise tingimustes (vt lõik 4.4).

#### Farmakokineetilised koostoimed

##### *Pitolisandi metabolismi mõjutavad ravimpreparaadid*

##### **- Ensüümide indutseerijad**

Pitolisandi manustamine koos korduvate rifampitsiini annustega vähendab oluliselt pitolisandi keskmist  $C_{max}$ -i ja AUC suhet – vastavalt 39% ja 50% võrra. Seega tuleb olla ettevaatlik pitolisandi manustamisel koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin). Kui kasutada pitolisanti koos liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürdiga, tuleb viimase tugeva CYP3A4 indutseeriva toime tõttu olla ettevaatlik. Kui neid kahte toimeainet kombineeritakse, tuleb patsienti kliiniliselt jälgida ja võimalik, et kombinatsioonravi ajaks ja indutseerijaga ravimise lõpetamise järgseks nädalaks ka annust kohandada.

Kliinilises mitme annusega uuringus vähendas probenetsiidi kombinatsioon pitolisandiga pitolisandi AUC-d ligikaudu 34%.

##### **- CYP2D6 inhibiitorid**

Pitolisandi manustamine koos paroksetiiniga suurendab oluliselt pitolisandi keskmise  $C_{max}$ -i ja AUC<sub>0-72 h</sub> suhet – vastavalt 47% ja 105% võrra. Arvestades pitolisandi ekspositsiooni kahekordset suurenemist tuleb olla ettevaatlik selle manustamisel koos CYP2D6 inhibiitoritega (nt paroksetiin, fluoksetiin, venlafaksiin, duloksetiin, bupropioon, kinidiin, terbinafiin, tsinakaltseet).

Kombinatsioonravi ajal võib osutada vajalikuks annuse kohandamine.

##### *Ravimpreparaadid, mille metabolismi võib pitolisant mõjutada*

- CYP3A4 ja CYP2B6 substraadid

*In vitro* andmete põhjal võib nii terapeutilises kontsentratsioonis pitolisant ise kui ka selle peamised metaboliidid indutseerida CYP3A4 ja CYP2B6 ning ekstrapoleeritud andmete alusel ka CYP2C, UGT-sid ja P-glükoproteiini. Andmed selle koostoime ulatuse kohta puuduvad. Seepärast tuleb vältida pitolisandi kombineerimist CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline vahemik (nt immunosupressandid, dotsetakseel, kinaasi inhibiitorid, tsisapriid, pimosiid, halofantriin) (vt lõik 4.4). Koos teiste CYP3A4, CYP2B6 (nt efavirens, bupropioon), CYP2C (nt repagliniid, fenütoin, varfariin), P-glükoproteiini (nt dabigatraan, digoksiin) ja UGT (nt morfiin, paratsetamool, irinotekaan) substraatidega manustamisel tuleb ettevaatuse mõttes nende efektiivsust kliiniliselt jälgida.

Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kombineerimist pitolisandiga tuleb vältida ja lisaks kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

- OCT1 substraadid

Kontsentratsioonis 1,33 µM inhibeerib pitolisant rohkem kui 50% orgaaniliste kationide transporteritest OCT1, pitolisandi ekstrapoleeritud IC<sub>50</sub> on 0,795 µM.

Kuigi selle toime kliinilist tähtsust ei ole välja selgitatud, on pitolisandi manustamisel koos OCT1 substraadiga [nt metformiin (bigunaiidid)] soovitatav ettevaatus (vt lõik 5.2).

Tervetel vabatahtlikel hinnati pitolisandi kombineerimist tavaliste narkolepsia ravimite modafiniili või naatriumoksübaadiga terapeutilistes annustes. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi ravimite koostoimeid modafiniili ega naatriumoksübaadiga ei ilmnenud.

### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Viljakas eas naised

Viljakas eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt kuni 21 päeva pärast ravi lõppu (pitolisandi ja selle metaboliitide poolväärtusaegade alusel) kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Pitolisant ja selle metaboliidid võivad vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite tõhusust. Seetõttu peavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised kasutama alternatiivset tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.5).

### Rasedus

Pitolisandi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal või need puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust, seahulgas teratogeensust. Rottidel on täheldatud, et pitolisant ja selle metaboliidid läbivad platsenta (vt lõik 5.3).

Pitolisanti ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu on suurem kui võimalik risk lootele.

### Imetamine

Loomkatsete andmed on näidanud, et pitolisant ja selle metaboliidid erituvad piima. Seetõttu on ravi ajal pitolisandiga rinnaga toitmine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Loomkatsetes täheldati mõju seemnerakkude parameetritele, mis ei mõjutanud oluliselt isasloomade sigivust ega ravitud emasloomadel elusloodete osakaalu vähenemist (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pitolisant mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Ebanormaalse unisuse all kannatavatele patsientidele, kes võtavad pitolisanti, tuleb öelda, et nende virgustase ei pruugi normaliseeruda. Päevase liigunisuse all kannatavatel patsientidel, sealhulgas neil, kes võtavad pitolisanti, tuleb unisusastet sageli uuesti hinnata ja vajaduse korral anda nõu, et nad väldiksid autojuhtimist või mis tahes muud potentsiaalselt ohtlikku tegevust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad teatatud kõrvaltoimed seoses pitolisandiga täiskasvanud patsientidel on insomnia (8,4%), peavalu (7,7%), iiveldus (4,8%), ärevus (2,1%), ärrituvus (1,8%), pearinglus (1,4%), depressioon (1,3%), treemor (1,2%), unehäired (1,1%), väsimus (1,1%), oksendamine (1,0%), vertiigo (1,0%), düspepsia (1,0%), kehakaalu tõus (0,9%), valu ülakõhus (0,9%). Kõige raskemad kõrvaltoimed on ebanormaalne kehakaalu langus (0,09%) ja spontaanne abort (0,09%).

##### Kõrvaltoimete tabel

Narkolepsia tõttu ja muudel näidustustel pitolisandi kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on loetletud MedDRA eelistermineid kasutades organsüsteemide klasside kaupa ja liigitatud sageduse järgi; sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed nimetatud raskuse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vähenenud söögiisu Suurenenud söögiisu Vedelikupeetus	Anoreksia Hüperfaagia Isuhäired
Psühhiaatrilised häired	Insomnia Ärevus Ärrituvus Depressioon Unehäire	Agitatsioon Hallutsinatsioonid Nägemis-, kuulmishallutsinatsioonid Afektlabiilsus Ebanormaalsed unenäod Unehäired Katkendlik uni Uinumisraskused Liigvarajane ärkamine Närvilisus Pinge Apaatia Õudusunenäod Rahutus Paanikahood Vähenenud libiido Suurenenud libiido Enesetapumõtted	Ebanormaalne käitumine Segasusseisund Masendus Erutuvus Kinnismõtted Düsfooria Hüpnopompsed hallutsinatsioonid Depressioonisümptomid Hüpnagoogsed hallutsinatsioonid Vaimsed häired

Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus Treemor	Düskineesia Tasakaaluhäired Katapleksia Tähelepanuhäired Düstoonia Sisse/välja-fenomen Hüpersomnia Migreen Psühhomotoorne hüperaktiivsus Rahutute jalgade sündroom Somnolentsus Epilepsia Bradükineesia Paresteesia	Teadvusekaotus Pingepeavalu Mäluhäired Halb unekvaliteet
Silma kahjustused		Halvenenud nägemisteravus Blefarospasm	
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Tinnitus	
Südame häired		Ekstrasüstolid Bradükardia	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon Hüpotensioon Kuumahood	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Haigutamine	
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine Düspepsia	Suukuivus Kõhuvalu Kõhulahtisus Ebamugavustunne kõhus Valu ülakõhus Kõhukinnisus Gastroösofageaalne reflukshaigus Gastriit Valu seedetraktis Ülihappesus Suu paresteesia Ebamugavustunne maos	Kõhu puhitumine Düsfaagia Flatulents Odünofaagia Enterokoliit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erüteem Sügelus Lööve Hüperhidroos Higistamine	Toksilised nahanähud Valgustundlikkus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia Seljavalu Lihaspõletik Lihasnõrkus Luu-lihasvalu Müalgia Jäsemevalu	Kaelavalu Luu-lihasvalu rindkeres



Neerude ja kuseteede häired		Pollakisuuria	
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid			Spontaanne abort
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired		Metrorraagia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Asteenia Valu rindkeres Ebatavaline enesetunne Üldine halb enesetunne Ödeem Perifeerne ödeem	Valu Õine higistamine Ängistustunne
Uuringud		Kehakaalu suurenemine Kehakaalu vähenemine Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine QT-intervalli pikenemine EKG-l Suurenenud südame löögisagedus Gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine	Kreatiini fosfokinaasi sisalduse suurenemine Ebatavaline üldine füüsiline seisund Repolarisatsiooni kõrvalekalded EKG-l T-saki inversioon EKG-l

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Peavalu ja insomnia*

Kliiniliste uuringute ajal on teatatud peavalu ja insomnia episoodidest (7,7% kuni 8,4%). Enamik nimetatud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. Kui sümptomid püsivad, tuleb kaaluda ööpäevase annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

##### *Maohäired*

Kliiniliste uuringute ajal on 3,5%-l pitolisanti saanud patsientidest teatatud ülihappesusest tingitud maohäiretest. Need olid peamiselt kerged kuni mõõdukad. Kui maovaevused püsivad, võib alustada korrigeerivat ravi prootonpumba inhibiitoritega.

##### *Lapsed (vanuses 6...17)*

Lapsi on uuritud topeltpimedas mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus; kokku raviti 73 last ja noorukit, kellel oli katapleksiaga või ilma katapleksiata narkolepsia, pitolisandiga 8 nädala jooksul.

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel ja noorukitel oli sarnane täiskasvanutega. Kõige sagedamad ravimi kõrvaltoimed, millest selles paatsientide rühmas teatati, olid peavalu (11%), unetus (5,5%) ja hüpertensioon (2,7%).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Wakixi üleannustamise sümptomid võivad olla peavalu, insomnia, ärrituvus, iiveldus ja kõhuvalu.

## Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav haiglaravi ja eluliste funktsioonide jälgimine. Antidooti ei ole kindlaks tehtud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX11.

#### Toimemehhanism

Pitolisant on suukaudsel manustamisel toimiv tugev selektiivne histamiin H<sub>3</sub>-retseptorite antagonist/pöördagonist, mis suurendab aju histaminergiliste neuronite (peamine närviimpulsside juhtesüsteem, millel on ulatuslikud projektsioonid kogu ajus) aktiivsust histamiini autoreseptorite blokeerimise teel. Pitolisant reguleerib ka erinevaid neurotransmitterite süsteeme, suurendades atsetüülkoliini, noradrenaliini ja dopamiini vabanemist ajus. Pitolisandi puhul ei ole siiski täheldatud juttkeha kompleksis, sealhulgas naalduvas tuumas (*nucleus accumbens*) vabaneva dopamiinihulga suurenemist.

#### Farmakodünaamilised toimed

Katapleksiaga või katapleksiata narkolepsiaga patsientidel pikendab pitolisant ärkveloleku aega ja tõstab selle astet ning parandab päevast erksust, hinnatuna ärkvelolekuvõime objektiivse hindamise meetoditega [nt ärkvelpüsimise test (*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT) ja tähelepanu püsimise test (*Sustained Attention to Response Task*, SART)].

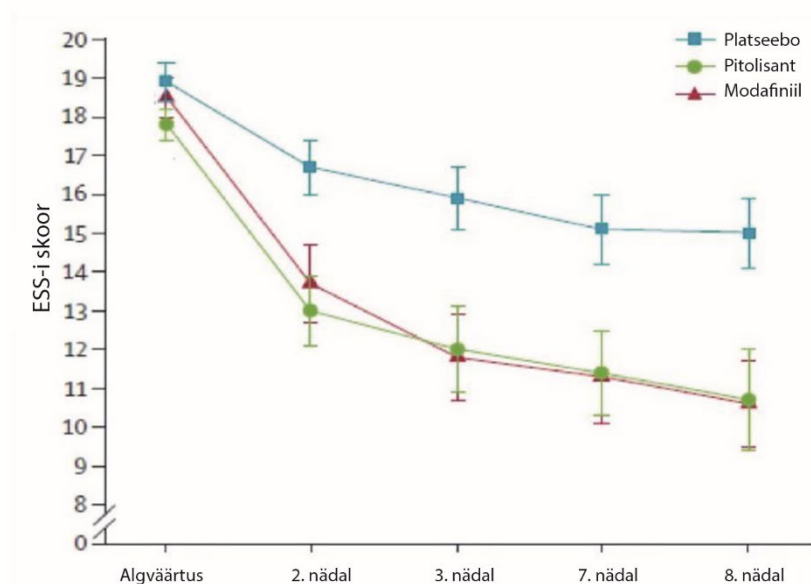
#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Täiskasvanud

Narkolepsia (katapleksiaga või ilma) on krooniline haigus. Pitolisandi efektiivsus katapleksiaga või katapleksiata narkolepsia ravis annusega kuni 36 mg üks kord ööpäevas tehti kindlaks kahes peamises 8-nädalases, mitmekeskuselises, randomiseeritud, kaksikpimedas, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus (Harmony I ja Harmony CTP). Sarnase ülesehitusega uuringus Harmony Ibis piirduti annusega 18 mg üks kord ööpäevas. Waxixi pikaajalised ohutusandmed selle näidustuse kohta on saadaval avatud pikaajalises uuringus HARMONY III.

Keskne uuring (Harmony I) oli kaksikpime, randomiseeritud, platseebo ja modafiniiliga (400 mg ööpäevas) võrdlev paralleelrühmadega uuring paindliku annuste kohandamisega ja hõlmas 94 patsienti (31 patsienti raviti pitolisandiga, 30 platseeboga ja 33 modafiniiliga). Annustamist alustati 9 mg-st üks kord ööpäevas ja annust suurendati ühenädalase intervalliga ravivastuse ning talutavuse järgi kuni 18 mg või 36 mg-ni üks kord ööpäevas. Enamik patsiente (60%) jõudis annuseni 36 mg üks kord ööpäevas. Pitolisandi efektiivsuse hindamiseks päevasele liigunisusele (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) kasutati esmase efektiivsusksiteeriumina Epworthi unisuse skaala skoori (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS). Pitolisandiga saadi märkimisväärselt paremad tulemused kui platseeborühmas (keskmine erinevus: -3,33; 95% usaldusvahemik [-5,83 kuni -0,83];  $p < 0,05$ ), kuid modafiniilirühma tulemustega võrreldes olulisi erinevusi ei olnud (keskmine erinevus: 0,12; 95% usaldusvahemik [-2,5 kuni 2,7]). Mõlema toimeainega ravimi ärkvelolekut soodustav toime leiti olevat sarnane (joonis 1).

**Joonis 1. Muutused algväärtusest Epworthi unisuse skaala skooris (ESS) (keskmine ± keskmine standardhälve) 8. nädalaks uuringus Harmony I**



Muutusele Epworthi unisuse skaalal saadi märkimisväärne kinnitus kahe erksust ja tähelepanu hindava laboratoorse testi abil [*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT ( $p = 0,044$ ) ja *Sustained Attention to Response Task*, SART ( $p = 0,053$ , peaaegu, aga mitte oluline)].

Katapleksiahoogudega patsientidel vähenes selle sümptomi sagedus pitolisandiga ( $-65\%$ ) oluliselt ( $p = 0,034$ ), võrreldes platseeboga ( $-10\%$ ). Päevaste katapleksiahoogude esinemissagedus (geomeetriselised keskmised) olid pitolisandiga uuringu alguses 0,52 ja uuringu viimasel visiidil 0,18 ning platseeboga uuringu alguses 0,43 ja uuringu viimasel visiidil 0,39; määra suhe  $rR = 0,38$  [0,16 ; 0,93] ( $p = 0,034$ ).

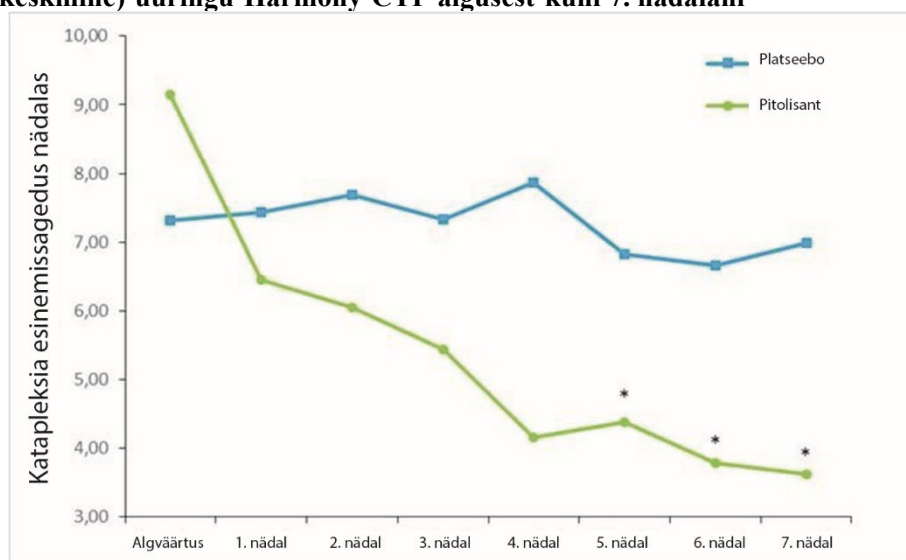
Teine keskne uuring (Harmony Ibis) hõlmas 165 patsienti (67 said raviks pitolisanti, 33 platseebot ja 65 modafiniili). Uuringu ülesehitus oli sarnane uuringule Harmony I, välja arvatud see, et pitolisandi maksimaalne annus, milleni jõudis 75% patsientidest, oli 18 mg üks kord ööpäevas 36 mg asemel, mida kasutati uuringus Harmony I. Kui oluline ebasümmeetria viis klasterdatud või klasterdamata uuringukeskuste tulemuste võrdlemiseni, näitas konservatiivseim lähenemine ESS-skoori ebaolulist vähenemist pitolisandi rühmas võrreldes platseeboga (pitolisant - platsebo =  $-1,94$ ;  $p = 0,065$ ). Üks kord ööpäevas 18 mg manustamisel ei olnud katapleksia esinemissageduse näitajad kooskõlas esimese keskse uuringu (36 mg üks kord ööpäevas) tulemustega.

Ärkvõimimise ja tähelepanu hindamise objektiivsete testide (MWT ja SART) tulemused olid pitolisandiga oluliselt paremad võrreldes platseeboga (vastavalt  $p = 0,009$  ja  $p = 0,002$ ) ja ebaoluliselt paremad võrreldes modafiniiliga (vastavalt  $p = 0,713$  ja  $p = 0,294$ ).

Pitolisanti platseeboga võrrelnud kaksikpime randomiseeritud paralleelrühmadega keskne uuring Harmony CTP oli üles ehitatud hindama pitolisandi efektiivsust narkolepsiaga patsientidel, kellel esineb sageli katapleksiat. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli muutus katapleksiahoogude nädalases keskmises esinemissageduses, võrreldes uuringu kahte esimest ja nelja viimast, stabiilse raviperioodi nädalat. Uuring hõlmas 105 narkolepsiaga patsienti, kellel uuringu alguses oli suur katapleksiahoogude nädalane esinemissagedus (54 patsienti said raviks pitolisanti ja 51 platseebot). Annustamist alustati 4,5 mg-st üks kord ööpäevas ja annust suurendati ühenädalase intervalliga ravivastuse ja talutavuse alusel kuni 9 mg, 18 mg või 36 mg-ni üks kord ööpäevas. Enamik patsiente (65%) jõudis annuseni 36 mg üks kord ööpäevas.

Efektiivsuse esmase tulemusnäitaja ehk katapleksiaepisoodide nädalase esinemissageduse osas olid tulemused pitolisandiga oluliselt paremad kui platseeborühmas ( $p < 0,0001$ ), ravi lõpuks oli katapleksia esinemissagedus progresseeruvalt vähenenud 64% võrra võrreldes algväärtustega (joonis 2). Katapleksiaepisoodide nädalase esinemissageduse algväärtuste geomeetriline keskmine oli platseebo rühmas 7,31 (mediaan = 6,5 [4,5; 12]) ja pitolisandirühmas 9,15 (mediaan = 8,5 [5,5; 15,5]). Stabiilse ravi perioodil (kuni ravi lõpuni) vähenes katapleksiaepisoodide nädalase esinemissageduse geomeetriline keskmine patsientidel, kellel oli olnud vähemalt üks katapleksiaepisood, platseeborühmas 6,79-ni (mediaan = 6 [3; 15]) ja pitolisandirühmas kuni 3,28-ni (mediaan = 3 [1,3; 6]). Pitolisandirühmas täheldatud katapleksiaepisoodide nädalane esinemissagedus oli poole väiksem kui platseeborühmas täheldatu; pitolisandi toime tõhusust võrreldes platseeboga võeti kokku määrat suhtena  $rR(Pt/Pb)$ ,  $rR = 0,512$ ; 95% usaldusvahemik [0,435 kuni 0,603];  $p < 0,0001$ ). Pitolisandi efekti suurus katapleksiaepisoodide nädalasele esinemissagedusele ravieelse edasikantud väärtuse analüüsi (*Baseline Observation Carried Forward*, BOCF) järgi võrreldes platseeboga, keskel fikseeritud efekt 0,581, 95% usaldusvahemik [0,493 kuni 0,686];  $p < 0,0001$ .

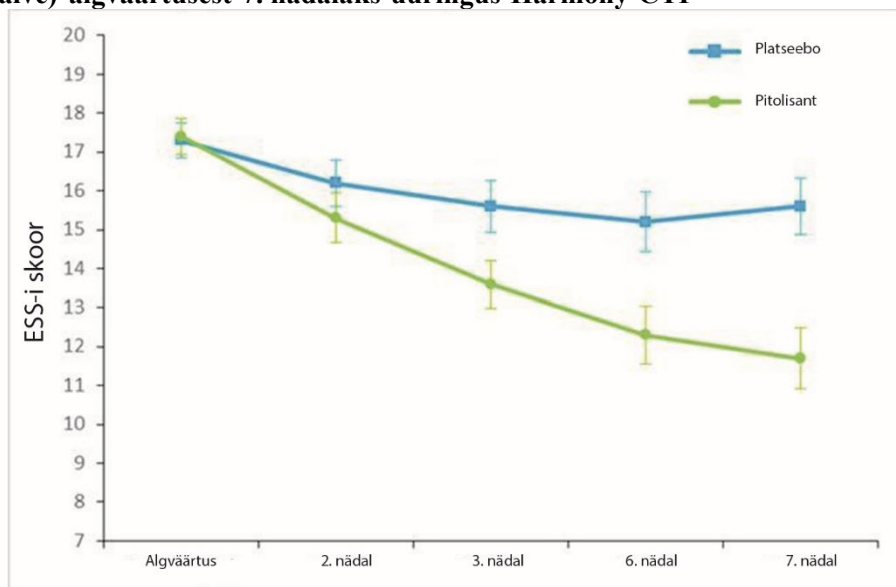
**Joonis 2. Muutused katapleksiaepisoodide nädalases esinemissageduses (geomeetriline keskmine) uuringu Harmony CTP algusest kuni 7. nädalani**



\* $p < 0,0001$  vs. platseebo

Pitolisandi toimet päevasele liigunisusele hinnati selles populatsioonis ka ESS-i skoori abil. Pitolisandirühmas vähenes ESS-i skoor platseeboga võrreldes ravi alguse ja lõpu vahelisel ajal oluliselt, keskmine muutus leiti olevat  $-1,9 \pm 4,3$  ja  $-5,4 \pm 4,3$  (keskmine  $\pm$  SD) vastavalt platseebo ja pitolisandi puhul, ( $p < 0,0001$ ) (joonis 3). Toimet päevasele liigunisusele kinnitasid ka ärkvelpüsimise testi (*Maintenance of Wakefulness Test*, MWT) tulemused. Määrade suhe ( $MWT_{\text{lõppväärtus}}/MWT_{\text{algväärtus}}$ ) oli 1,8 (95% usaldusvahemik 1,19; 2,71,  $p = 0,005$ ). MWT väärtused olid pitolisandirühmas 80% suuremad kui platseeborühmas.

**Joonis 3. Muutused Epworthi unisuse skaala skooris (ESS) (keskmine  $\pm$  keskmine standardhälve) algväärtusest 7. nädalaks uuringus Harmony CTP**



Avatud pikaajalises III faasi uuringus (HARMONY III) hinnati pitolisandi pikaajalist ohutust narkolepsiat (katapleksiaga või katapleksiata) põdevatel patsientidel 12 kuu jooksul ja pikendatud juhtudel kuni 5 aasta jooksul. 12-kuulisel jälgimis perioodil osales 102 narkolepsiat põdevat (katapleksiaga või katapleksiata) patsienti. Esimese 12 kuu pikkuse perioodi läbis 68 patsienti. 45, 38, 34 ja 14 patsienti läbisid vastavalt 2, 3, 4 ja 5 aastat kestnud jälgimis perioodi.

Uuringu jooksul saadud maksimaalne annus oli 85 protsendil patsientidest 36 mg ööpäevas. Pärast 12-kuulist ravi on EDS-i paranemine ülejäänud patsientidel ESS-i skoori järgi sama suur kui muudes narkolepsiat põdevate patsientidega tehtud uuringutes. Keskmise ESS-i skoori (SD) vähenemine oli 1 aasta pärast  $-3,62$  (4,63).

Pärast 12 kuu pikkust ravi pitolisandiga on vähenenud selliste sümptomite sagedus nagu unehood, uneparalüüs, katapleksia ja hallutsinatsioonid.

Suuri ohutusega seotud probleeme ei tuvastatud. Täheldatud ohutustulemused olid sarnased varasemate uuringute andmetega, mille puhul manustati 36 mg pitolisanti kord ööpäevas ainult kuni 3 kuu jooksul.

### Lapsed

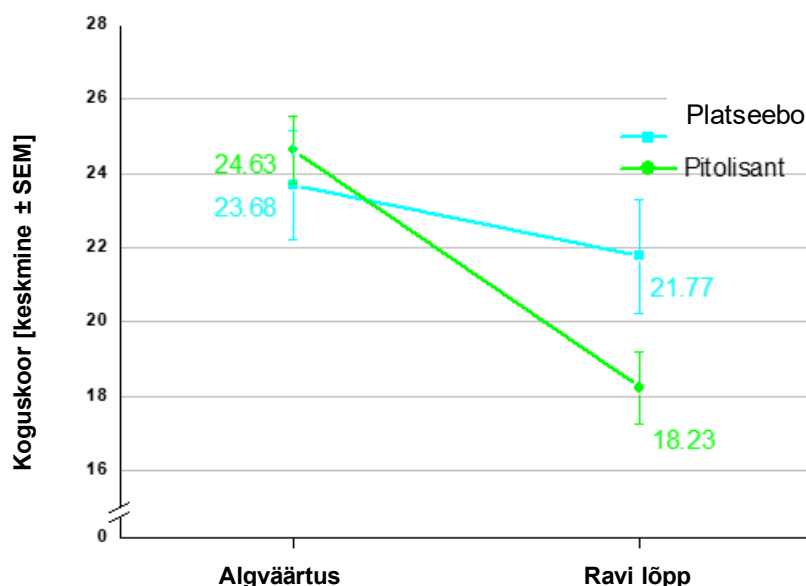
Kuni 36 mg pitolisandi efektiivsust üks kord ööpäevas on uuritud katapleksiaga või ilma katapleksiata narkolepsia ravis lastel vanuses 6 kuni 18 aastat 8 nädala pikkuses mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, koos paralleelse uuringurühmaga. Uuring hõlmas 110 patsienti (72 patsienti pitolisandi rühmas, 38 patsienti platseeborühmas). Annustamist alustati 4,5 mg-st üks kord ööpäevas ja annust suurendati ühenädalase intervalliga ravivastuse ning taluvuse järgi kuni 18 mg või 36 mg-ni üks kord ööpäevas. Alla 40 kg kaaluvatel patsientidel jäi maksimaalseks annuseks 18 mg. Enamus patsiente (60%) jõudis annuseni 36 mg üks kord ööpäevas. 35 patsienti (31,8%) olid vanuses 6 kuni 11 aastat ja 75 patsienti (68,2%) olid vanuses 12 kuni 18 aastat. Pitolisandi efektiivsuse hindamiseks ülemäärase päevase unisuse (*Excessive Daytime Sleepiness*, EDS) ja katapleksia korral kasutati esmase efektiivsuse kriteeriumina Ullanlinna narkolepsia skaala (UNS) alaskoori, mida hinnati muutusena alates algtasemest kuni topeltpimeda perioodi lõpuni. Hinnanguline LS keskmise erinevus (SE) [95% CI] UNS-i ravirühmade vahel (pitolisant miinus platsebo) oli  $-3,69$  (1,37) [-6,38; -0,99],  $p=0,0073$ . Teisesteks tulemusnäitajateks olid laste päevane unisuse skaala (PDSS) ja nädalane katapleksia määr (*weekly rate of cataplexy*, WRC). Hinnanguline LS keskmise erinevus (SE) [95% CI] PDSS-i koguskoorist ravirühmade vahel (pitolisant miinus platsebo) oli  $-3,41$  (1,07) [-5,52; -1,31],  $p=0,0015$ . 1. tüüpi narkolepsiaga patsientide alarühmas, kellel ei olnud kaasamiseks vajalikku minimaalset katapleksia taset (N = 61 pitolisandi rühmas; N = 29 platseeborühmas), hinnanguline LS keskmise erinevus (SE) [95% CI] PDSS-i alaskoorist ravirühmade vahel (pitolisant miinus platsebo) oli  $-1,77$  (0,78) [-3,29; -0,24],  $p=0,0229$ , oli pitolisandi rühma WRC ja WRC sageduse suhe platseeborühmas kohandatuna algtasemega pitolisandi kasuks (0,42 [95% CI: 0,18; 1,01],  $p=0,0540$ ).

**Tabel 1: 3. faasi laste uuringu efektiivsuse tulemuste ülevaade pärast 8 nädalat**

	Platseebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
<b>Ullanlinna Narkolepsia Skaala (UNS)</b>		
<i>Üldtulemus</i>		
Keskmine baasväärtus (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Keskmine väärtus ravi lõpetamisel (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
LS keskmine (SE) – muutus võrreldes baasväärtusega	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Hinnanguline, 95% CI		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-väärtus		0,0073
<b>Lastel Päevane Unisuse Määr</b>		
Keskmine baasväärtus (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Väärtus ravi lõpetamisel (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
LS keskmine (SE) – muutus võrreldes baasväärtusega	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Hinnanguline, 95% CI		-3,41 (-5,52; -1,31)
p-väärtus		0,0015
	Platseebo (n= 29)	Pitolisant (n= 61)
<b>UNS Katapleksia alaskoor*</b>		
Keskmine baasväärtus (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Väärtus ravi lõpetamisel (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
LS keskmine (SE) – muutus võrreldes baasväärtusega	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Hinnanguline, 95% CI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-väärtus		0,0229
<b>Nädalane katalapsia määr*</b>		
Keskmine baasväärtus (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
LS keskmine (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Hinnanguline, 95% CI		0,42 (0,18; 1,01)
p-väärtus		0,0540

\*mõõdetud ainult 1. tüüpi narkolepsiaga patsientidel

**Joonis 4 Ullanlinna narkolepsia skaala keskmise koguskoori (keskmine ± SEM) muutus alates algtasemest kuni ravi lõpuni (täielik analüüsikomplekt)**



Algtase =  $[V1 \text{ skoor (D-14)} + V2 \text{ skoor (D0)}] / 2$   
 Ravi lõpp =  $[V6 \text{ skoor (D49)} + V7 \text{ skoor (D56)}] / 2$   
 SEM = keskmise standardviga

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Ekspositsiooni pitolisandile tervetel vabatahtlikel hinnati uuringutes, mis hõlmasid rohkem kui 200 osalejat, kes said pitolisanti kuni 216 mg üksikannuses ja kuni 28 päeva jooksul.

### Imendumine

Pitolisant imendub hästi ja kiiresti, tippkontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu kolm tundi pärast manustamist.

### Jaotumine

Pitolisant seondub ulatuslikult seerumi valkudega (> 90%) ja jaotub erütrotsüütide ja plasma vahel ligikaudu võrdselt.

### Biotransformatsioon

Pitolisandi metaboliseerumist inimesel on olemas täielik ülevaade. Peamised mittekonjugeeritud metaboliidid on pitolisandi mitmes asendis hüdroksüülitud derivaadid ja lõhustunud vormid, millest tekib uriinis ja seerumis leiduv mitteaktiivne peamine karboksüülhappe metaboliit. Need moodustuvad CYP3A4 ja CYP2D6 toimel. Tuvastati mitu konjugeeritud metaboliiti, peamised (mitteaktiivne) on pitolisandi happelise metaboliidi kaks konjugaati glütsiiniga ja küllastumatu monohüdroksüpitolisandi ketoonmetaboliidi glükuroniid.

Pitolisant ja selle peamised metaboliidid kontsentratsioonis 13,3 µM, mis on märgatavalt suurem terapeutiliste annustega saavutatavast, ei pärsi oluliselt tsütokroomide CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ega CYP3A4 ja uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside isovormide UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 aktiivsust maksa mikrosoomidel. Pitolisant on CYP2D6 mõõduka tugevusega inhibiitor (IC<sub>50</sub> = 2,6 µM).

Pitolisant indutseerib *in vitro* CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2B6. Kliiniliselt olulisi koostoimeid on oodata CYP3A4 ja CYP2B6 substraatide ja ekstrapoleeritud andmete alusel UGT-de, CYP2C ja P-glükoproteiinide substraatidega (vt lõik 4.5).

*In vitro* uuringute andmed viitavad, et pitolisant ei ole inimese P-glükoproteiini ega rinnavähi resistentsusvalgu (ingl *breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat ega inhibiitor. Pitolisant ei ole OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Kontrollitud kontsentratsioonides ei inhibeeri pitolisant oluliselt OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ega MATE2K-d. Kontsentratsioonis 1,33 µM inhibeeri pitolisant rohkem kui 50% orgaaniliste katioonide transporteritest OCT1, pitolisandi ekstrapoleeritud IC<sub>50</sub> on 0,795 µM (vt lõik 4.5).

### Eritumine

Pitolisandi poolväärtusaeg plasmas on 10...12 tundi. Korduval manustamisel saavutatakse tasakaalukontsentratsioon pärast viit kuni kuut manustamispäeva, selle tagajärjel suureneb sisaldus seerumis umbes 100%. Individuaalne varieeruvus on küllaltki suur, seejuures täheldati mõnedel vabatahtlikel tähelepanuväärselt suurt sisaldust (ilma talutavusprobleemideta).

Eritumine toimub peamiselt uriiniga (ligikaudu 63%) inaktiivse mittekonjugeeritud metaboliidi (BP2.951) ja glütsiiniga konjugeeritud metaboliidi kujul. 25% annusest eritub väljahingatava õhuga ja väike osa (< 3%) on avastatud ka väljaheites, kus leidis ebaolulisel hulgal pitolisanti või BP2.951.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Pitolisandi annuse kahekordistamisel 27 mg-st 54 mg-ni suurenes AUC<sub>0-∞</sub> 2,3 korda.

### Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Pitolisandi farmakokineetika 68...80-aastastel patsientidel ei erine nooremate (18...45-aastased) patsientide omast. Üle 80-aastastel patsientidel ilmnesid kineetikas väikesed, kliiniliselt ebaolulised muutused. Andmed eakate kohta on piiratud. Seepärast tuleb eakate annuseid kohandada vastavalt nende neeru-/maksafunktsioonile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Neerukahjustus*

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel (kroonilise neeruhaiguse rahvusvahelise klassifikatsiooni järgi 2. kuni 4. aste, s.t kreatiniini kliirens 15...89 ml/min) kaldusid  $C_{max}$  ja AUC olema 2,5 korda suuremad, ilma et see oleks mõjutanud ravimi poolväärtusaega (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A) ei olnud normaalsete tervete vabatahtlikega võrreldes farmakokineetikas olulisi muutusi. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B) oli AUC suurenenud 2,4 korda ja poolväärtusaeg kaks korda pikem (vt lõik 4.2). Pitolisandi farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel pärast korduvat manustamist ei ole veel hinnatud.

### *CYP2D6 nõrgad metaboliseerijad*

Pitolisandi ekspositsioon oli suurem CYP2D6 nõrkadel metaboliseerijatel pärast üksikannust ühtlasel kiirusel;  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-tau)}$  olid ligikaudu 2,7 ja 3,2 korda suuremad 1. päeval ning 2,1 ja 2,4 korda 7. päeval. Pitolisandi poolväärtusaeg seerumis oli pikem CYP2D6 nõrkadel metaboliseerijatel võrreldes ulatuslike metaboliseerijatega.

### *Rass*

Rassi mõju pitolisandi metabolismile ei ole hinnatud.

### *Lapsed*

Pitolisandi farmakokineetikat narkolepsiaga lastel vanuses 6 kuni 18 aastat on uuritud 18 mg annusega mitmekeskuselises üheannuselises uuringus. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis kehakaalust sõltuva mudeli kasutamisel on 18 mg annuse korral pitolisandi süsteemne saadavus  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-10h}$  järgi ligikaudu 3 korda suurem üle 40 kg kehakaaluga lastel ja 2 korda suurem üle 40 kg kehakaaluga noorukitel võrreldes täiskasvanutega. Seetõttu tuleb tiitrimist alustada madalaima annusega, mis on 4,5 mg ja piirduda 18 mg annusega alla 40 kg kaaluvatel lastel (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pärast 1 kuud hiirtel, 6 kuud rottidel ja 9 kuud ahvidel olid annused, mille puhul kõrvaltoimeid ei täheldatud (ingl *no adverse effect level*, NOAEL), vastavalt 75, 30 ja 12 mg/kg ööpäevas suu kaudu, andes inimese terapeutilise annusega saavutatava ekspositsiooniga võrreldes ohutuspiirideks vastavalt 9, 1 ja 0,4. Rottidel on  $T_{max}$ -i ajal esinenud mööduvaid ja pöörduvaid krambiepisoode, mis võivad olla tingitud metaboliidist, mida tekib suures koguses sellel liigil, aga mitte inimestel. Ahvidel tekkisid suurimate annustega mööduvad kesknärvisüsteemiga seotud kliinilised nähud, sealhulgas oksendamise, treemor ja krambid. Ahvidel ei täheldatud suurimate annuste juures histopatoloogilisi muutusi ja rottidel esines mõnedes elundites (maks, duodeenum, tüümus, neerupealised ja kopsud) väikseid histopatoloogilisi muutusi.

Pitolisant ei olnud genotoksiline ega kartsinogeenne.

Pitolisandi teratogeenset toimet täheldati emasloomale toksiliste annuste juures (rottidel ja küülikutel teratogeensuse ohutuspiirid < 1). Suurtes annustes kutsus pitolisant esile seemnerakkude morfoloogilisi muutusi ja vähendas nende motiilsust ilma olulise mõjuta isasrottide fertiilsusindeksile. Emasrottidel vähendas pitolisant elusloodete protsenti ja suurendas pesastumisjärgset tiinuste katkemise sagedust (ohutuspiir 1). See põhjustas sünnijärgse arengu peetumist (ohutuspiir 1).

On täheldatud, et pitolisant ja selle metaboliidid läbivad loomadel platsentaarbarjääri.



Rottide juveniilse toksilisuse uuringud näitasid, et pitolisandi manustamine suurtes annustes põhjustas annusest sõltuvat suremust ja krampiepisoode, mille põhjus võib olla suur metaboliidi kogus, mis on omane rottidele, aga mitte inimesele.

Koertel blokeeris pitolisant terapeutilist kontsentratsiooni ületava IC<sub>50</sub> juures hERG kanali ja põhjustas QTc vähese pikendamise.

Prekliinilistes uuringutes tehti ravimi sõltuvus- ja kuritarvituspotentsiaali hindamiseks uuringud hiirtel, ahvidel ja rottidel. Ravimitolerantsuse, sõltuvuse ja isemanustamise uuringute põhjal ei saa siiski kindlaid järeldusi teha.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos  
Krospovidoon (tüüp A)  
Talk  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

#### Kate

Polü(vinüülalkohol)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Wakix 4,5 mg tablett

3 aastat

#### Wakix 18 mg tablett

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel võltsimis- ja lastekindla, keeratava ja niiskust imavat ainet (silikageeli) sisaldava polüpropüleenist korgiga.

Pudelis on 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

#### Wakix 4,5 mg

Saadaval pakendis, milles on 1 pudel 30 tabletiga.

### Wakix 18 mg

Saadaval pakendis, milles on 1 pudel 30 tabletiga või pakendis, milles on 1 pudel 90 tabletiga või mitmikpakendis, milles on 90 (3 pudelit 30) tabletiga .

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Prantsusmaa  
Tel: +33 (0) 147 036 633  
Faks: +33 (0) 147 036 630  
E-post: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.12.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **LISA II**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVA(D) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
-----------	---------

Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: Mitmekeskuseline, müügiloa saamise järgne vaatlev ohutusuring ravimi Wakix kasutamise dokumenteerimiseks ja arstlikus tavapraktikas kasutatava Wakixi ohutuse kohta teabe kogumiseks.	Lõpparuanne: 2025. aasta I kvartal
--	------------------------------------

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Wakix 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
pitolisant

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 4,45 mg pitolisandile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/15/1068/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Wakix 4,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Wakix 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
pitolisant  
suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Partii number

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

30 tabletti

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
pitolisant

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/15/1068/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1068/004 90 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Wakix 18 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**90 (3 x 30) TABLETTI MITMIKPAKENDI SISEPAKEND – ILMA SINISE RAAMITA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
pitolisant

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, mitte eraldi müümiseks.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/15/1068/003 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit 30)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Wakix 18 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**90 (3 x 30) TABLETTI MITMIKPAKENDI VÄLISSILT – KEERATUD LÄBIPAISTVASSE FOOLIUMISSE – KOOS SINISE RAAMIGA**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
pitolisant

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 90 (3 pudelit 30) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/15/1068/003 90 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pudelit 30)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Wakix 18 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
pitolisant  
suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

30 tabletti  
90 tabletti

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Wakix 4,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Wakix 18 mg õhukese polümeerikattega tabletid pitolisant

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Wakix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Wakixi võtmist
3. Kuidas Wakixit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Wakixit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Wakix ja milleks seda kasutatakse

Wakix sisaldab toimeainet nimega pitolisant. See on ravim, mida kasutatakse täiskasvanute, noorukite ja üle 6-aastaste laste katapleksiaga või katapleksiata narkolepsia raviks.

Narkolepsia on haigus, mis põhjustab päevast liigunisust ja kalduvust sobimatus olukorras ootamatult uinuda. Katapleksia on järsku tekkiv lihaskõrge või halvatus, millega ei kaasne teadvusekaotust ja mis tekib vastuseks ootamatule emotsionaalsele reaktsioonile, näiteks viha, hirm, rõõm, naer või üllatus.

Toimeaine pitolisant kinnitub ajus rakkude retseptoritele, mis osalevad erksuse stimuleerimises. See aitab võidelda päevase unisuse ja katapleksiaga ning soodustab ärkvelolekut.

#### 2. Mida on vaja teada enne Wakixi võtmist

##### Wakixit ei tohi võtta

- kui olete pitolisandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on rasked maksaprobleemid, sest pitolisandi lammutamine toimub tavaliselt maksas ja patsientidel, kelle maksatalitus on tunduvalt halvenenud, võib ravim organismis kuhjuda;
- kui te toidate last rinnaga.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige enne Wakixi võtmist oma arstiga, kui mis tahes allpool nimetatust käib teie kohta:

- teil on kunagi olnud ärevust või depressiooni koos enesetapumõtetega;

- teil on probleeme maksa või neerudega ja te võite vajada annuse kohandamist;
- teil on maohaavand või te võtate ravimeid, mis võivad magu ärritada (nagu põletikuvastased ravimid), sest Wakixiga seoses on teatatud mao ärritusnähtudest;
- te olete ülekaaluline või anorektiline, sest Wakixit võttes võib teie kehakaal muutuda (tõusta või langeda);
- teil on südameprobleemid; Wakixi võtmise ajal peab teie arst teie südant regulaarselt kontrollima;
- teil on raskekujuline epilepsia.

Kui miski loetelust kehtib teie kohta, pidage enne Wakixi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### Muud teemad, millest oma arsti või apteekriga rääkima peaksite

Varem psühhiaatrilisi haigusi põdenud patsientidel on selle ravimi võtmisel täheldatud enesetapumõtete tekkimise võimalust. Kui tunnete, et teil on tekkimas depressioon või enesetapumõtted, teavitage sellest kohe oma arsti (vt lõiku 4). Hea oleks, kui paluksite ka, et mõni pereliige või sõber teie käitumises toimuvaid muutusi märgata aitaks.

### **Lapsed**

Alla 6-aastased lapsed ei tohi Wakixit võtta.

### **Muud ravimid ja Wakix**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Wakix võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teised ravimid võivad mõjutada Wakixi toimet. Arst võib pidada vajalikuks teie annuseid muuta.

Eriti ettevaatlik tuleb teil olla, kui võtate Wakixit koos mõnede antidepressantidega (nt imipramiin, klomipramiin ja mirtasapiin) ja mõnede allergia raviks kasutatavate ravimitega (antihistamiinid, nt feniramiinmaleaat, kloorfeniramiin, difenhüdramiin, prometasiin, mepüramiin, doksülamiin).

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest: rifampitsiin (antibiootikum), fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal (kasutatakse peamiselt krampide raviks), kinidiin, digoksiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks), paroksetiin, fluoksetiin, venlafaksiin, duloksetiin (antidepressandid), liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*, depressiooni raviks kasutatav ravimtaim), bupropioon (antidepressant või abivahend suitsetamisest loobumise hõlbustamiseks), tsinakaltseet (kõrvalkilpnäärme häirete raviks), terbinafiin (kasutatakse seennakkuste raviks), metformiin, repagliniid (kasutatakse suhkurtõve raviks), dotsetakseel, irinotekaan (kasutatakse vähi raviks), tsisapriid (kasutatakse mao reflukshaiguse raviks), pimosiid (kasutatakse mõnede vaimsete häirete raviks), halofantriin (malaariaravim), efavirens (viirusevastane ravim HIV raviks), morfiin, paratsetamool (kasutatakse valuraviks), dabigatraan (kasutatakse veeniprobleemide raviks), varfariin (kasutatakse südamehaiguste raviks), probenetsiid (kasutatakse podagra ja podagra artriidi raviks). Pitolisandi võib kasutada koos modafiniili või naatriumoksübaadiga.

Wakix võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, seepärast tuleb kasutada mõnda teist tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik „Rasedus”).

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### Rasedus

Wakixit ei tohi raseduse ajal arsti loata kasutada. Ei ole piisavalt teavet selle kohta, kas raseduse ajal Wakixi kasutamisega on seotud mingid erilised riskid. Kui te olete naine, tuleb teil ravi ajal Wakixiga

ja vähemalt kuni 21 päeva pärast ravi lõppu kasutada rasestumisvastaseid vahendeid. Kuna Wakix võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, tuleb kasutada mõnda teist tõhusat rasestumisvastast meetodit.

### Imetamine

Loomadel eritub Wakix emapiima. Wakixit võtavad patsiendid peavad imetamise katkestama.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Teil tuleb olla ettevaatlik tähelepanelikkust nõudvate tegevuste juures nagu autojuhtimine ja masinate käsitsemine. Kui te ei ole kindel, kas teie seisund halvendab teie autojuhtimise võimet, pidage nõu oma arstiga.

### **3. Kuidas Wakixit võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### *Täiskasvanud*

Tavaliselt alustatakse ravi annusega 9 mg üks kord ööpäevas ja kolme nädala jooksul suurendatakse annust järk-järgult, kuni leitakse kõige sobivam. Arst võib igal ajal teie annust suurendada või vähendada, olenevalt sellest, kui hästi ravim toimib ja kui hästi te seda talute.

Võib kuluda mitu päeva enne, kui te hakkate tundma ravimi kasulikku toimet. Maksimaalset kasulikku toimet hakatakse tavaliselt tundma mõne nädala pärast.

Ärge muutke Wakixi annust omal algatusel. Annust peab muutma ja teid seejärel jälgima arst.

Et saada annust 4,5 mg, võtke üks 4,5 mg tablett.

Et saada annust 9 mg, võtke kaks 4,5 mg tabletti.

Et saada annust 18 mg, võtke üks 18 mg tablett.

Et saada annust 36 mg, võtke kaks 18 mg tabletti.

#### Üle 6-aastased noorukid ja lapsed

Tavaliselt alustatakse ravi annusega 4,5 mg üks kord ööpäevas ja kolme nädala jooksul suurendatakse annust järk-järgult, kuni kõige sobivama annuseni.

Kui kehakaal on alla 40 kg, ei tohi ravimit võtta rohkem kui 18 mg ööpäevas.

Võtke Wakixit suu kaudu üks kord ööpäevas hommikusöögi ajal.

Ärge võtke Wakixi annust pärastlõunal, sest siis võivad teil tekkida uinumiskeskkused.

### **Kui te võtate Wakixit rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate liiga palju Wakix'i tablette, võtke kohe ühendust lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga või teatage oma arstile või apteekrile. Teil võivad tekkida peavalud, kõhuvalu, iiveldus või ärrituvus. Teil võivad tekkida ka uinumiskeskkused. Võtke arsti juurde kaasa see infoleht ja järelejäänud tabletid.

### **Kui te unustate Wakixit võtta**

Kui te unustate oma ravimit võtta, võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Wakixi võtmise**

Teil tuleb Wakixit võtta nii kaua, kui arst on teile öelnud. Ärge lõpetage Wakixi võtmist järsku ja ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui te märkate mis tahes kõrvaltoimeid, pidage nõu oma arstiga.

##### **Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Uinumisraskused, ärevustunne, ärrituvustunne, masendustunne, unehäired
- Peavalu, pööratustunne (vertiigo), tasakaaluhäired, värisemine
- Iiveldus, oksendamine, seedehäired
- Väsimus

##### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Higistamine
- Isu vähenemine või suurenemine
- Ödeem
- Närvilisus, olematute asjade nägemine, pinge
- Emotsioonide vaheldumine
- Ebanormaalsed unenäod
- Pinge
- Öhtused, öised või varahommikused uinumisraskused, katkendlik uni, liigunisuus, somnolentsus
- Ükskõiksustunne, emotsioonide puudumine
- Öudusunenäod
- Rahutustunne, võimetus paigal püsida
- Paanikahood
- Enesetapumõtted
- Muutunud või suurenenud suguiha
- Äkiline ja mööduv lihaskrambid, kontrollimatud lihaskrambid või tõmbused ühes jalas
- Tähelepanuhäired
- Migreen
- Epilepsia
- Nõrkus
- Liikumishäired, aeglased liigutused
- Surisemis-, kõditus-, torkimis- või põletustunne nahal
- Äkilised ja ettearvamatud liikuvuse ja liikumatuse perioodid
- Kõikumistunne
- Vähenenud nägemisteravus, silmalau ebatavaline kokkutõmbumine või tõblemine
- Helide kuulmine, kui välised helid puuduvad
- Muutused südamelöökides, aeglane või kiire südame töö, tõusnud või langenud vererõhk, kuumahood
- Haigutamine
- Suukuivus
- Kõhulahtisus, kõhuvalu, ebamugavustunne või valu kõhus, kõhukinnisus, kõrvetised, valu ja ebamugavustunne maos, mao limaskestast põletik, seedetrakti liighappesus
- Sügelus, nahanähud näol (ebatavaliselt punased nina ja põsed), liigne higistamine
- Liigesevalu, seljavalu, lihasjäikus, lihaskrambid, lihaste ja luude valu, valu varvastes ja sõrmedes
- Kõrvalekalded urineerimises
- Ebaregulaarsed emakaverjooksud
- Jõuetus või tugev väsimus, valu rinnakeres, üldine halb enesetunne, tursed
- Kehakaalu tõus, kehakaalu langus, kõrvalekalded südamefilmil (EKG), maksatalitluse näitajate kõrvalekalded vereanalüüsis

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Isutus, suurenenud isu
- Ebanormaalne käitumine, segasusseisund, masendus, erutuvus, emotsionaalne ja vaimne ebamugavustunne, magades olematute asjade nägemine ja kuulmine
- Teadvusekaotus, pingepeavalu, mäluprobleemid, halb unekvaliteet
- Ebamugavustunne kõhus, raskused või valu neelamisel, kõhugaasid, seedetrakti põletik
- Nahanakkus, ebatavaline tundlikkus päikesevalguse suhtes
- Kaelavalu, valu rindkeres
- Spontaanne abort
- Valu, öine higistamine, ängistustunne
- Ensüüm kreatiniini fosfokinaasi suur sisaldus veres, ebatavaline üldine füüsiline seisund, muutused südametöö elektrilisel salvestusel (EKG)

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) [kaudu](#). Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Wakixit säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Wakix sisaldab**

Toimeaine on pitolisant.

#### Wakix 4,5 mg tablett

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 4,45 mg pitolisandile.

#### Wakix 18 mg tablett

Üks tablett sisaldab pitolisantvesinikkloriidi, mis vastab 17,8 mg pitolisandile.

Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (tüüp A), talk, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, polü(vinüülalkohol), titaandioksiid (E171), makrogool 3350.

### **Kuidas Wakix välja näeb ja pakendi sisu**

Wakix 4,5 mg on valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 3,7 mm, mille ühel küljel on märgistus „5”.

Wakix 18 mg on valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 7,5 mm, mille ühel küljel on märgistus „20”.

Wakix on müügil pudelis, milles on 30 või 90 tabletti.

Wakix 4,5 mg: saadaval pakendis, milles on 1 pudel 30 tabletiga.

Wakix 18 mg: saadaval pakendis, milles on 1 pudel 30 tabletiga või pakendis, milles on 1 pudel 90 tabletiga või mitmikpakendis, milles on 90 (3 pudelit 30) tabletiga .  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Prantsusmaa

### **Tootja**

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Bioprojet Benelux  
0032(0)78050202  
[info@bioprojet.be](mailto:info@bioprojet.be)

#### **Lietuva**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00370 672 12222  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

#### **България**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00359 88 6666096  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Bioprojet Benelux  
0032(0)78050202  
[info@bioprojet.be](mailto:info@bioprojet.be)

#### **Česká republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00420 251 512 947  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

#### **Magyarország**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0036 1 3192633  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

#### **Danmark**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0046 70578 61 00  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH  
030/3465 5460-0  
[info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)

#### **Nederland**

Bioprojet Benelux N.V.  
088 34 34 100  
[info@bioprojet.nl](mailto:info@bioprojet.nl)

#### **Eesti**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00370 672 12222

#### **Norge**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0046 70578 61 00



[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0043 1 503 72 44  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Bioprojet Italia srl  
+39 02 84254830  
[info@bioprojet.it](mailto:info@bioprojet.it)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00370 672 12222  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Österreich**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0043 1 503 72 44  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Polska**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0048 22 542 81 80  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Portugal**

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

**România**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00407 303 522 42  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Slovenija**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0043 1 503 72 44  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Slovenská republika**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
00421 902 566 333  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Suomi/Finland**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0046 70578 61 00  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**Sverige**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
0046 70578 61 00  
[office@aoporphan.com](mailto:office@aoporphan.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.