

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Wakix 4,5 mg filmom obložene tablete

Wakix 18 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Wakix 4,5 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 4,45 mg pitolizanta.

Wakix 18 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 17,8 mg pitolizanta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Wakix 4,5 mg filmom obložena tableta

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera 3,7 mm, s oznakom "5" na jednoj strani.

Wakix 18 mg filmom obložena tableta

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera 7,5 mm, s oznakom "20" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Wakix je indiciran za liječenje narkolepsije s katapleksijom ili bez nje u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina nadalje (vidjeti također dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja spavanja.

Doziranje

Odrasli

Wakix treba primjenjivati u najmanjoj učinkovitoj dozi, ovisno o odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika, u skladu s planom povećanja doze lijeka, bez prekoračenja doze od 36 mg na dan:

- 1. tjedan: početna doza je 9 mg (dvije tablete od 4,5 mg) dnevno.

- 2. tjedan: doza se može povećati na 18 mg (jedna tableta od 18 mg) dnevno ili smanjiti na 4,5 mg (jedna tableta od 4,5 mg) dnevno.
- 3. tjedan: doza se može povećati na 36 mg (dvije tablete od 18 mg) dnevno.

Doza se u svakom trenutku može smanjiti (na 4,5 mg dnevno) ili povećati (do 36 mg dnevno) ovisno o procjeni liječnika i odgovoru bolesnika.

Ukupnu dnevnu dozu treba uzeti kao jednu dozu ujutro tijekom doručka.

Održavanje djelotvornosti

Budući da su podaci o dugotrajnoj djelotvornosti ograničeni (vidjeti dio 5.1), liječnik treba redovito provjeravati kontinuiranu djelotvornost liječenja.

Posebne populacije

Starije osobe

Za starije osobe dostupni su ograničeni podaci. Stoga, doza se treba prilagoditi prema njihovom statusu bubrega i jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, maksimalna dnevna doza treba iznositi 18 mg.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) dva tjedna nakon početka liječenja, dnevna doza se može povećati bez prekoračenja maksimalne doze od 18 mg (vidjeti dio 5.2).

Pitolizant je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Wakix treba primjenjivati u optimalnoj dozi, ovisno o odgovoru i podnošljivosti svakog pojedinog bolesnika, u skladu s planom postupnog povećanja doze lijeka, a da se ne prekorači doza od 36 mg na dan (18 mg na dan u djece tjelesne težine manje od 40 kg).

- 1. tjedan: početna doza je 4,5 mg (jedna tableta od 4,5 mg) dnevno
- 2. tjedan: doza se može povećati na 9 mg (dvije tablete od 4,5 mg) dnevno
- 3. tjedan: doza se može povećati na 18 mg (jedna tableta od 18 mg) dnevno
- 4. tjedan: u djece tjelesne težine 40 kg i više, doza se može povećati na 36 mg (dvije tablete od 18 mg) dnevno.

Doza se u svakom trenutku može smanjiti (do 4,5 mg dnevno) ili povećati (do 36 mg dnevno u djece tjelesne težine od 40 kg i više ili do 18 mg dnevno u djece tjelesne težine manje od 40 kg), prema procjeni liječnika i odgovoru bolesnika.

Ukupnu dnevnu dozu treba uzeti kao jednu dozu ujutro tijekom doručka.

Spori metabolizatori

U usporedbi s CYP2D6 brzim metabolizatorima, kod CYP2D6 sporih metabolizatora primijećena je veća sistemska izloženost (do 3 puta). U planu povećanja doze, treba uzeti u obzir tu veću izloženost prilikom povećanja doze.

Način primjene

Kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Psihijatrijski poremećaji

Pitolizant treba primjenjivati oprezno u bolesnika koji u anamnezi imaju psihijatrijske poremećaje, kao što su teška anksioznost ili teška depresija s rizikom od suicidalnog promišljanja. U bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u anamnezi koji su liječeni pitolizantom prijavljena su suicidalna promišljanja.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Pitolizant treba primjenjivati oprezno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), a doziranje treba prilagoditi prema dijelu 4.2.

Poremećaji probavnog sustava

Uz primjenu pitolizanta zabilježeni su želučani poremećaji te ga stoga treba primjenjivati oprezno u bolesnika sa želučanim poremećajima povezanim s kiselinom (vidjeti dio 4.8) ili kad se uzima u kombinaciji s lijekovima koji nadražuju želudac, kao što su kortikosteroidi ili nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL).

Poremećaji prehrane

Pitolizant treba primjenjivati oprezno u bolesnika s teškom pretilosti ili teškom anoreksijom (vidjeti dio 4.8). U slučaju značajne promjene težine, liječnik treba ponovno procijeniti liječenje.

Srčani poremećaji

U dva ispitivanja provedena u svrhu određivanja QT intervala, suprat terapijske doze pitolizanta (3 – 6 puta veće od terapijske doze, odnosno od 108 mg do 216 mg) proizvele su blago do umjereno produljenje QTc intervala (10 – 13 ms). U kliničkim ispitivanjima nije utvrđen određeni srčani sigurnosni signal pri terapijskim dozama pitolizanta. Bez obzira na to, bolesnike sa srčanim bolestima koji uzimaju druge lijekove koji produljuju QT interval ili za koje se zna da povećavaju rizik za poremećaje repolarizacije ili koji uzimaju druge lijekove koji značajno povećavaju omjer C_{max} i AUC-a pitolizanta (vidjeti dio 4.5), ili bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4) treba pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.5).

Epilepsija

Kod životinjskih modela, pri visokim dozama zabilježene su konvulzije (vidjeti dio 5.3). U kliničkim ispitivanjima zabilježeno je jedno pogoršanje epilepsije u jednog bolesnika s epilepsijom. Potrebno je biti na oprezu u bolesnika s teškom epilepsijom.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i barem 21 dan nakon prekida liječenja (na temelju poluvijeka pitolizanta/metabolita). Pitolizant može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Stoga, treba koristiti alternativnu metodu učinkovite kontracepcije ako bolesnica koristi hormonske kontraceptive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Interakcije lijekova

Treba izbjegavati kombiniranje pitolizanta i supstrata CYP3A4 te onih s uskom terapijskom širinom (vidjeti dio 4.5).

Povratni učinak

U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen povratni učinak (engl. *rebound effect*). Međutim, prekid liječenja treba nadzirati.

Zloupotreba lijeka

Prema kliničkim podacima (specifično ispitivanje potencijala za zloupotrebu lijeka u ljudi pri dozama od 36 do 216 mg u odraslih i opažene nuspojave povezane sa zloupotrebom u ispitivanjima faze 3), pitolizant je pokazao mali potencijal ili odsutnost potencijala za zloupotrebu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antidepresivi

Triciklični ili tetraciklični antidepresivi (npr. imipramin, klomipramin, mirtazapin) mogu smanjiti djelotvornost pitolizanta, jer pokazuju aktivnost antagonistu H1-receptora histamina te mogu poništiti učinak endogenog histamina koji se liječenjem otpušta u mozak.

Antihistaminici

Antihistaminici (antagonisti H1-receptora) koji prelaze hemato-encefalnu barijeru (npr. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, mepiramin, doksilamin) mogu smanjiti djelotvornost pitolizanta.

Tvari koje produljuju QT interval ili za koje se zna da povećavaju rizik za poremećaje repolarizacije

Kombiniranje lijekova s pitolizantom mora se provesti uz pažljivo praćenje (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Lijekovi koji utječu na metabolizam pitolizanta

- Induktori enzima

Istodobna primjena pitolizanta s rifampicinom u višestrukim dozama značajno smanjuje omjer srednje vrijednosti C_{max} i AUC-a pitolizanta za približno 39 % i 50 %. Stoga, istodobnu primjenu pitolizanta s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin) treba provoditi uz oprez. Zbog jakog induksijskog učinka gospine trave (*Hypericum perforatum*) na CYP3A4, potreban je oprez kada se uzima istodobno s pitolizantom. Treba provesti klinički nadzor pri kombinaciji obiju djelatnih tvari, i na kraju prilagodbu doze tijekom kombiniranja lijekova i jedan tjedan nakon liječenja induktorom.

U kliničkom ispitivanju višekratnog doziranja, kombinacija pitolizanta s probenecidom smanjuje AUC pitolizanta za otprilike 34 %.

- Inhibitori CYP2D6

Istodobna primjena pitolizanta s paroksetinom značajno povećava omjer srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-72h} pitolizanta za 47 % i 105 %. Uzimajući u obzir dvostruko povećanje izloženosti pitolizantu, njegova istodobna primjena s inhibitorima CYP2D6 (npr. paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin, bupropion, kinidin, terbinafin, cinakalcet) treba se provesti uz oprez. Na kraju se može razmotriti prilagodba doze tijekom kombiniranja lijekova.

Lijekovi na čiji metabolizam pitolizant može utjecati

- Supstrati CYP3A4 i CYP2B6

Na temelju *in vitro* podataka, pitolizant i njegovi glavni metaboliti mogu inducirati CYP3A4 i CYP2B6 pri terapijskim koncentracijama i ekstrapolacijom, CYP2C, UGT-ove i P-gp. Klinički podaci o jačini te interakcije nisu dostupni. Stoga, kombinaciju pitolizanta i supstrata CYP3A4 te onih s uskom terapijskom širinom (npr. imunosupresivi, docetaksel, inhibitori kinaze, cisaprid, pimozid, halofantrin) treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4). U pogledu drugih supstrata CYP3A4, CYP2B6 (npr. efavirenz, bupropion), CYP2C (npr. repaglinid, fenitoin, varfarin), P-gp-a (npr. dabigatran, digoksin) i UGT-a (npr. morfin, paracetamol, irinotekan) potreban je oprez uz klinički nadzor njihove djelotvornosti.

Kombinaciju pitolizanta i oralnih kontraceptiva treba izbjegavati te je potrebno koristiti drugu pouzdanu kontracepcijsku metodu.

- Supstrati OCT1

Pitolizant pokazuje inhibiciju veću od 50 % prema OCT1 (prijenosnik organskih kationa 1) pri 1,33 μ M, ekstrapolirani IC_{50} pitolizanta je 0,795 μ M.

Čak i ako se klinička relevantnost tog učinka ne ustanovi, savjetuje se oprez kada se pitolizant uzima sa supstratom OCT1 (npr. metformin (bigvanidi)) (vidjeti dio 5.2).

Kombinacija pitolizanta s modafinilom ili natrijevim oksibatom, uobičajenim lijekovima za narkolepsiju, ocijenjena je kod zdravih ispitanika pri terapijskim dozama. Nije dokazana nijedna klinički relevantna farmakokinetička interakcija lijeka s modafinilom ili natrijevim oksibatom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i barem 21 dan nakon prekida liječenja (na temelju poluvijeka pitolizanta/metabolita). Pitolizant/metaboliti mogu smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Stoga, treba koristiti alternativnu metodu učinkovite kontracepcije ako bolesnica koristi hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pitolizanta u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogenost. U štakora se pokazalo da pitolizant/metaboliti prolaze kroz posteljicu (vidjeti dio 5.3).

Pitolizant se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se pitolizant/metaboliti izlučuju u mlijeko. Stoga, dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja pitolizantom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su učinak na parametre sjemena, bez značajnog utjecaja na reproduktivnu sposobnost u mužjaka i smanjenje postotka živih fetusa u liječenih ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pitolizant malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnike s abnormalnim stupnjem pospanosti koji uzimaju pitolizant treba upozoriti da se njihov stupanj budnosti možda neće vratiti u normalu. U bolesnika s pretjeranom pospanošću tijekom dana, uključujući one koji uzimaju pitolizant, treba često procjenjivati stupanj pospanosti te ih prema potrebi savjetovati da izbjegavaju vožnju ili neku drugu potencijalno opasnu aktivnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave na lijek zabilježene u odraslih bolesnika kod uzimanja pitolizanta bile su nesanica (8,4 %), glavobolja (7,7 %), mučnina (4,8 %), anksioznost (2,1 %), razdražljivost (1,8 %), omaglica (1,4 %), depresija (1,3 %), tremor (1,2 %), poremećaji spavanja (1,1 %), umor (1,1 %), povraćanje (1,0 %), vrtoglavica (1,0 %), dispepsija (1,0 %), povećanje težine (0,9 %), bol u gornjem abdomenu (0,9 %). Najozbiljnije nuspojave su abnormalno smanjenje težine (0,09 %) i spontani pobačaji (0,09 %).

Tablični popis nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja s pitolizantom u kojima je sudjelovalo više bolesnika s narkolepsijom i drugim indikacijama, zabilježene su nuspojave navedene u nastavku prema preporučenim izrazima MedDRA-e, klasificirane po organskim sustavima i učestalosti; učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit Povećani apetit Zadržavanje tekućine	Anoreksija Hiperfagija Poremećaj apetita
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica Anksioznost Razdražljivost Depresija Poremećaj spavanja	Agitacija Halucinacije Vizualne i auditivne halucinacije Labilnost afekta Abnormalni snovi Disomnija Nesanica s buđenjem tijekom noći Nesanica s otežanim usnivanjem Nesanica s ranim buđenjem Nervoza Napetost Apatija Noćne more Nemir Napadaj panike Smanjenje libida Povećanje libida Suicidalna promišljanja	Abnormalno ponašanje Stanje konfuzije Depresivno raspoloženje Ekscitabilnost Opsesivne misli Disforija Hipnopompne halucinacije Simptomi depresije Hipnagogne halucinacije Mentalno oštećenje

Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Omaglica Tremor	Diskinezija Poremećaj ravnoteže Katapleksija Poremećaj pažnje Distonija <i>On-off</i> fenomen Hipersomnija Migrena Psihomotorna hiperaktivnost Sindrom nemirnih nogu Somnolencija Epilepsija Bradikinezija Parestezija	Gubitak svijesti Tenzijska glavobolja Oštećenje pamćenja Loša kvaliteta sna
Poremećaji oka		Smanjena oštrina vida Blefarospazam	
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Tinitus	
Srčani poremećaji		Ekstrasistole Bradikardija	
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija Hipotenzija Navala vrućine	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Zijevanje	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje Dispepsija	Suha usta Bol u abdomenu Proljevanje Nelagoda u abdomenu Bol u gornjem dijelu abdomena Zatvor Gastroezofagealna refluksna bolest Gastritis Bol u probavnom sustavu Hiperaciditet Oralna parestezija Nelagoda u želucu	Distenzija abdomena Disfagija Flatulencija Odinofagija Enterokolitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem Svrbež Osip Hiperhidroza Znojenje	Toksične kožne erupcije Fotoosjetljivost
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija Bol u leđima Ukočenost mišića Slabost mišića Mišićno-koštani bol Mialgija Bol u ekstremitetima	Bol u vratu Mišićno-koštani bol u prsištu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Polakizurija	

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			Spontani pobačaj
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Metroragija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Astenija Bol u prsištu Abnormalno osjećanje Malaksalost Edem Periferni edem	Bol Noćno znojenje Osjećaj opresije
Pretrage		Povećanje tjelesne težine Smanjenje tjelesne težine Povišene vrijednosti jetrenih enzima Produljeni QT na elektrokardiogramu Ubrzani otkucaji srca Povišena vrijednost gama-glutamil transferaze	Povišena vrijednost kreatin fosfokinaze Abnormalno opće fizičko stanje Abnormalnost repolarizacije na elektrokardiogramu Inverzija T vala na elektrokardiogramu

Opis odabranih nuspojava

Glavobolja i nesаница

Tijekom kliničkih ispitivanja, zabilježene su epizode glavobolje i nesаница (7,7 % do 8,4 %). Većina tih nuspojava bile su blage do umjerene. Ako simptomi ustraju, treba razmotriti smanjenje dnevne doze ili prekid uzimanja lijeka.

Želučani poremećaji

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježeni su želučani poremećaji uzrokovani hiperaciditetom kod 3,5 % bolesnika koji su primali pitolizant. Ti su učinci uglavnom bili blagi do umjereni. Ako se nastave, moglo bi se započeti korektivno liječenje inhibitorima protonске pumpe.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 do 17 godina)

Pedijatrijska populacija ispitivana je u dvostruko slijepom multicentričnom randomiziranom placebom kontroliranom ispitivanju; ukupno 73 djece i adolescenata s narkolepsijom i s katapleksijom ili bez nje liječeno je pitolizantom tijekom 8 tjedana.

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih. Najčešće nuspojave povezane s lijekom zabilježene u ovoj populaciji bile su glavobolja (11 %), nesаница (5,5 %), hipertenzija (2,7 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja lijekom Wakix mogu uključivati glavobolju, nesanicu, razdražljivost, mučninu i bol u abdomenu.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, preporučuje se hospitalizacija i praćenje vitalnih funkcija. Ne postoji jasno utvrđeni protulijek.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX11.

Mehanizam djelovanja

Pitolizant je potentan, oralno aktivan antagonist/inverzni agonist histaminskog H₃-receptora koji pomoću blokade histaminskih autoreceptora poboljšava aktivnost histaminergičkih neurona mozga, velikog sustava budnosti s projekcijama proširenim na cijeli mozak. Pitolizant također utječe na razne neurotransmitterske sustave, povećano otpuštanje acetilkolina, noradrenalina i dopamina u mozgu. Međutim, povećano otpuštanje dopamina u strijatalnom kompleksu, uključujući *nucleus accumbens*, nije primijećeno pri uzimanju pitolizanta.

Farmakodinamički učinci

Kod narkoleptičnih bolesnika s katapleksijom ili bez nje, pitolizant poboljšava razinu i trajanje budnosti i dnevne pozornosti na temelju procjene objektivnih mjera sposobnosti održavanja budnosti (npr. test održavanja budnosti (engl. *Maintenance of Wakefulness Test*, MWT)) i pažnje (npr. test održavanja pažnje za odgovor (engl. *Sustained Attention to Response Task*, SART)).

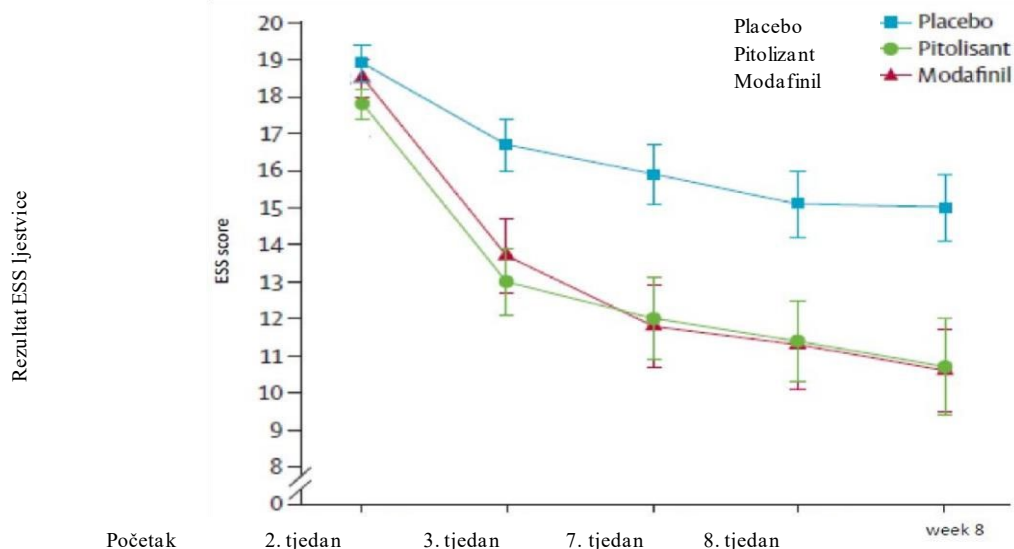
Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Narkolepsija (s katapleksijom ili bez nje) kronično je stanje. Učinkovitost pitolizanta u dozi do 36 mg jednom dnevno za liječenje narkolepsije s katapleksijom ili bez nje, utvrđena je u dva glavna, 8-tjedna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na usporednim skupinama (Harmony I i Harmony CTP). Harmony Ibis, slično osmišljeno istraživanje, bilo je ograničeno na 18 mg jednom dnevno. Podaci o dugoročnoj sigurnosti lijeka Wakix u toj indikaciji dobiveni su u otvorenom dugoročnom ispitivanju HARMONY III.

Dvostruko slijepo, randomizirano pivotalno ispitivanje (Harmony 1), naspram ispitivanja s placebom i modafinilom (400 mg na dan) na usporednim skupinama, s prilagodljivom promjenom doze, obuhvatilo je 94 ispitanika (31 ispitanik primao je pitolizant, 30 ih je primalo placebo, a 33 modafinil). Doziranje je započelo s 9 mg jednom dnevno i povećavalo se u skladu s odgovorom djelotvornosti i tolerancijom na 18 mg ili 36 mg jednom dnevno u intervalu od 1 tjedna. Većina bolesnika (60 %) dosegla je dozu od 36 mg dnevno. Da bi se procijenila djelotvornost pitolizanta na pretjeranu dnevnu pospanost (engl. *Excessive Daytime Sleepiness*, EDS), kao primarni kriterij djelotvornosti korištena je Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS). Rezultati u skupini koja je primala pitolizant bili su značajno superiorniji u odnosu na rezultate skupine koja je primala placebo (srednja razlika: -3,33; 95 %CI [-5,83 do -0,83]; $p < 0,05$), ali se nisu značajno razlikovali od rezultata skupine koja je primala modafinil (srednja razlika: 0,12; 95 %CI [-2,5 do 2,7]). Utvrđene su slične stope učinka na budnost dviju djelatnih tvari (slika 1).

Slika 1: Promjene rezultata na Epworthovoj ljestvici pospanosti (ESS) (srednja vrijednost ± standardna pogreška) od početka do 8. tjedna u ispitivanju Harmony 1



Učinak na Epworthovoj ljestvici poduprla su dva laboratorijska testa pozornosti (engl. *vigilance*) i pažnje (test održavanja budnosti (MWT) ($p=0,044$) i test održavanja pažnje za odgovor (SART) ($p=0,053$, zamalo, ali nije značajno)).

Učestalost napadaja katapleksije u bolesnika koji su pokazivali taj simptom, značajno je smanjen ($p=0,034$) primjenom pitolizanta (-65 %), u usporedbi s placebo (-10 %). Dnevna stopa katapleksije (geometrijske sredine) iznosila je za pitolizant 0,52 na početku i 0,18 na posljednjem dolasku u ispitivanju, a za placebo 0,43 na početku i 0,39 na posljednjem dolasku, s relativnom stopom $rR=0,38$ [0,16 ; 0,93] ($p=0,034$).

Drugo pivotalno ispitivanje (Harmony Ibis) obuhvaćalo je 165 bolesnika (67 je primalo pitolizant, 33 placebo i 65 modafinil). Dizajn ispitivanja je bio sličan onom u ispitivanju Harmony I, osim što je maksimalna doza pitolizanta koju je doseglo 75 % bolesnika iznosila 18 mg jednom dnevno, dok je u ispitivanju Harmony I ta doza iznosila 36 mg. Budući da je važna neravnoteža dovela do usporedbe rezultata s grupiranjem ispitivačkih mjesta u klastere ili bez toga, najkonzervativniji pristup pokazao je kod usporedbe pitolizanta i placeba smanjenje ESS rezultata koje nije bilo značajno (pitolizant - placebo=-1,94 uz $p=0,065$). Rezultati stope katapleksije pri dozi od 18 mg jednom dnevno nisu se podudarali s rezultatima prvog pivotalnog ispitivanja (36 mg jednom dnevno).

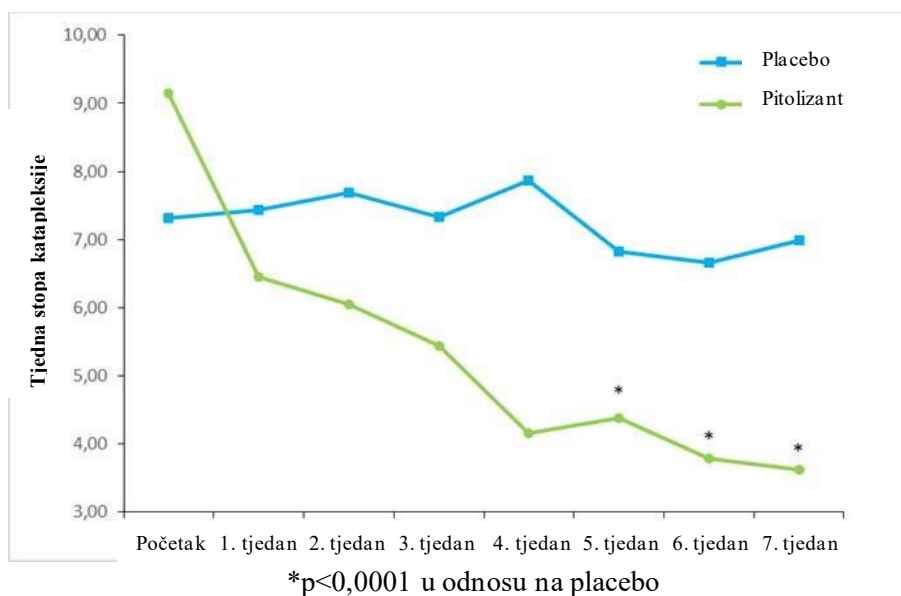
Uz pitolizant, poboljšanje dvaju objektivnih testova budnosti i pažnje, MWT i SART, bilo je značajno u usporedbi s placebo ($p=0,009$ i $p=0,002$), a nije bilo značajno u usporedbi s modafinilom ($p=0,713$ i $p=0,294$).

Harmony CTP, potporno dvostruko slijepo, randomizirano pivotalno ispitivanje pitolizanta naspram placebo, provedeno na usporednim skupinama, osmišljeno je radi utvrđivanja djelotvornosti pitolizanta u bolesnika s velikom učestalošću katapleksije u narkolepsiji. Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena prosječnog broja napadaja katapleksije tjedno između 2 tjedna na početku ispitivanja i 4 tjedna stabilnog liječenja na kraju ispitivanja. Obuhvaćeno je 105 narkoleptičnih ispitanika s vrlo učestalim tjednim napadajima katapleksije (54 bolesnika primalo je pitolizant, a 51 placebo). Doziranje je započelo s 4,5 mg jednom dnevno, a povećavalo se u skladu s odgovorom djelotvornosti i tolerancijom na 9 mg, 18 mg ili 36 mg jednom dnevno u intervalima od 1 tjedna. Većina bolesnika (65 %) dosegla je dozu od 36 mg jednom dnevno.

U pogledu tjedne stope epizoda katapleksije (engl. *Weekly Rate of Cataplexy*, WRC) kao primarnog ishoda djelotvornosti, rezultati skupine koja je primala pitolizant bili su značajno superiorniji onima u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$), uz progresivno smanjenje od 64 % od početka do kraja

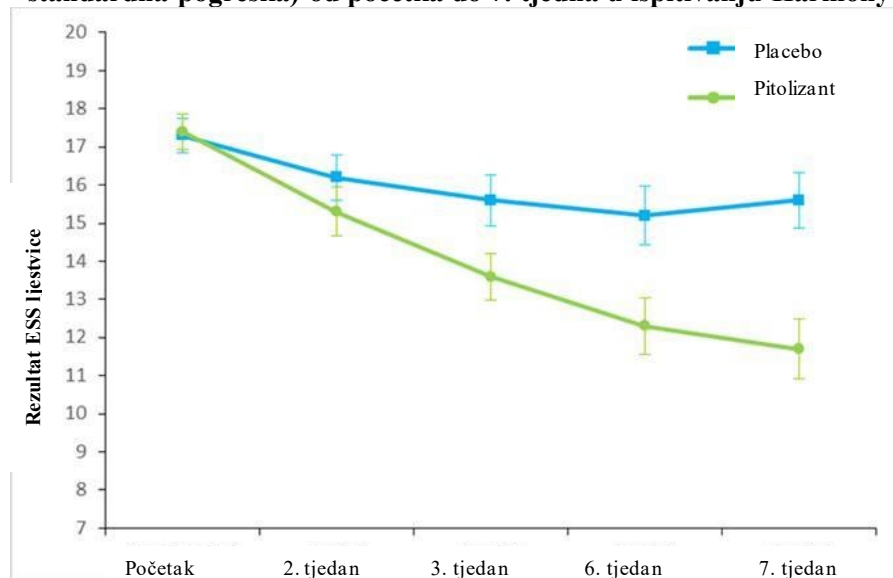
liječenja (slika 2). Na početku liječenja, geometrijska sredina WRC-a iznosila je 7,31 (medijan=6,5 [4,5; 12]) za placebo i 9,15 (medijan=8,5 [5,5; 15,5]) za pitolizant. Tijekom stabilnog razdoblja (do kraja liječenja), geometrijska sredina WRC-a smanjila se na 6,79 (medijan=6 [3; 15]) za placebo i 3,28 (medijan=3 [1,3; 6]) za pitolizant u bolesnika koji su imali barem jednu epizodu katapleksije. Zabilježeni WRC u skupini koja je primala pitolizant iznosio je približno polovicu vrijednosti WRC-a skupine koja je primala placebo: opseg učinka pitolizanta u usporedbi s placebom izražen je relativnom stopom $rR(Pt/Pb)$, $rR=0,512$; 95 %CI [0,435 do 0,603]; $p < 0,0001$). Opseg učinka pitolizanta u usporedbi s placebom prema modelu WRC-a na temelju početnog zapažanja prenesenog dalje (engl. *baseline observation carried forward*, BOCF) sa središtem kao fiksnim učinkom iznosio je 0,581, 95 %CI [0,493 do 0,686]; $p < 0,0001$.

Slika 2: Promjene učestalosti tjednih epizoda katapleksije (geometrijska sredina) od početka do 7. tjedna u ispitivanju Harmony CTP



U ovoj populaciji učinak pitolizanta na EDS procijenjen je također na temelju rezultata ESS-a. U skupini koja je primala pitolizant, ESS se značajno smanjio od početka do kraja liječenja u odnosu na skupinu koja je primala placebo, uz opaženu srednju vrijednost promjene od $-1,9 \pm 4,3$ za placebo i $-5,4 \pm 4,3$ (srednja vrijednost \pm SD) za pitolizant ($p < 0,0001$) (slika 3). Taj učinak na EDS potvrdili su rezultati testa održavanja budnosti (MWT). Geometrijska sredina omjera ($MWT_{\text{kraj}}/MWT_{\text{početak}}$) iznosila je 1,8 (95 %CI 1,19; 2,71, $p=0,005$). Vrijednost MWT-a u skupini koja je primala pitolizant bila je 80 % viša nego u skupini koja je primala placebo.

Slika 3: Promjene rezultata Epworthove ljestvice pospanosti (ESS) (srednja vrijednost ± standardna pogreška) od početka do 7. tjedna u ispitivanju Harmony CTP



U otvorenom dugoročnom ispitivanju faze 3 (HARMONY III) ispitana je dugoročna sigurnost pitolizanta u bolesnika s narkolepsijom (s katapleksijom ili bez nje) tijekom 12 mjeseci i s produžetkom od 5 godina. U razdoblje praćenja u trajanju od 12 mjeseci uključena su 102 narkoleptična bolesnika s katapleksijom ili bez nje. Prvih 12 mjeseci praćenja završilo je 68 bolesnika, a 45, 38, 34 i 14 bolesnika završilo je 2, 3, 4 odnosno 5 godina praćenja. Maksimalna doza primljena tijekom ispitivanja iznosila je 36 mg na dan u 85 % bolesnika. Nakon 12 mjeseci liječenja, poboljšanja u EDS-u procijenjena na temelju rezultata ESS-a u preostalih bolesnika bila su jednake veličine kao ona opažena u drugim ispitivanjima provedenim u narkoleptičnih bolesnika. Nakon 1 godine, smanjenje srednje vrijednosti rezultata ljestvice ESS (SD) iznosilo je -3,62 (4,63).

Nakon 12 mjeseci liječenja pitolizantom, došlo je do poboljšanja u pogledu učestalosti simptoma kao što su napadaji sna, paraliza sna, katapleksija i halucinacije.

Nisu identificirane velike zabrinutosti u pogledu sigurnosti. Opaženi rezultati sigurnosti bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u kojima je pitolizant u dozi od 36 mg jedanput dnevno davan samo do 3 mjeseca.

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost pitolizanta primjenjivanog u dozi do 36 mg jednom dnevno za liječenje narkolepsije s katapleksijom ili bez nje u djece u dobi od 6 do manje od 18 godina, ispitana je u 8-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju na usporednim skupinama. U ispitivanje je bilo uključeno 110 bolesnika (72 bolesnika u skupini liječenoj pitolizantom, 38 bolesnika u skupini koja je primala placebo). Doziranje je započelo primjenom 4,5 mg jednom dnevno i povećavalo se na temelju odgovora djelotvornosti i podnošljivosti doze, do 18 mg ili 36 mg jednom dnevno, u razmacima od 1 tjedna. Bolesnici tjelesne težine manje od 40 kg nastavili su primati maksimalnu dozu od 18 mg. Većina bolesnika (60 %) dosegla je dozu od 36 mg jednom dnevno. 35 bolesnika (31,8 %) bilo je u dobi od 6 do 11 godina, a 75 bolesnika (68,2 %) od 12 do manje od 18 godina. Da bi se procijenila djelotvornost pitolizanta u liječenju pretjerane dnevne pospanosti (engl. *excessive daytime sleepiness*, EDS) i katapleksije, kao primarni kriterij djelotvornosti upotrijebljen je ukupni rezultat dobiven Ullanlinnskom ljestvicom za ocjenu narkolepsije (engl. *Ullanlinna Narcolepsy Scale*, UNS), određen kao promjena vrijednosti od početka ispitivanja do kraja dvostruko slijepog razdoblja. Procijenjena razlika srednjih vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) [95 % CI] između terapijskih skupina (pitolizant minus placebo) iznosila je za rezultat ljestvice UNS -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99], $p=0,0073$. Sekundarne mjere ishoda uključivale su pedijatrijsku ljestvicu za ocjenu dnevne pospanosti (engl. *paediatric daytime sleepiness scale*, PDSS), UNS-katapleksija (CTP) podrezultat i tjednu stopu epizoda katapleksije (engl. *weekly rate of cataplexy*, WRC). Procijenjena razlika srednjih vrijednosti dobivena metodom najmanjih

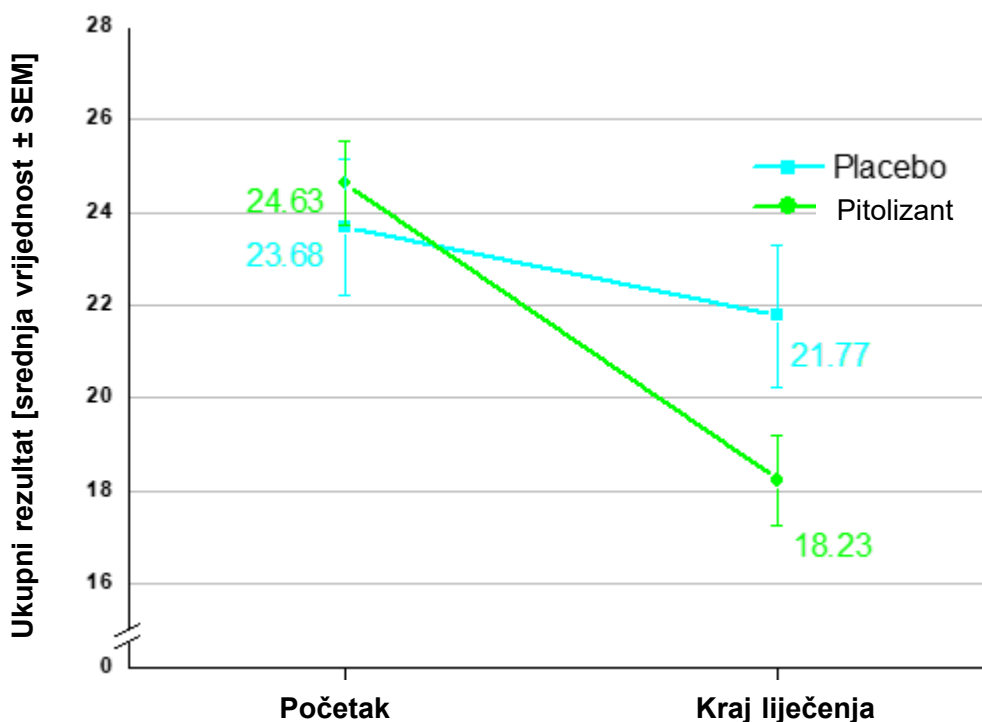
kvadrata (SE) [95 % CI] između terapijskih skupina (pitolizant minus placebo) iznosila je za ukupni rezultat ljestvice PDSS -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31], p=0,0015. U podskupini bolesnika s narkolepsijom tipa 1, koji nisu imali minimalnu razinu katapleksije potrebnu pri uključivanju (N=61 u skupini liječenoj pitolisantom; N=29 u skupini koja je primala placebo), procijenjena razlika srednjih vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) [95% CI] između terapijskih skupina (pitolizant minus placebo) iznosila je za UNS-CTP podrezultat -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], p=0,0229, a omjer stopa između tjedne stope epizoda katapleksije u skupini liječenoj pitolisantom i one u skupini koja je primala placebo, prilagođen za početnu vrijednost, bio je u korist pitolisanta (0,42 [95% CI: 0,18; 1,01], p=0,0540).

Tablica 1: Pregled rezultata djelotvornosti nakon 8 tjedana u ispitivanju faze 3 na pedijatrijskoj populaciji

	Placebo (n= 38)	Pitolizant (n= 72)
Ullanlinnska ljestvica za ocjenu narkolepsije (UNS)		
<i>Ukupni rezultat</i>		
Srednja vrijednost na početku (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Srednja vrijednost na kraju liječenja (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) - promjena od početka	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Procijenjena razlika, 95% CI		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-vrijednost		0,0073
Pedijatrijska ljestvica za ocjenu dnevne pospanosti		
Srednja vrijednost na početku (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Srednja vrijednost na kraju liječenja (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) - promjena od početka	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Procijenjena razlika, 95% CI		-3,41 (-5,52; -1,31)
p-vrijednost		0,0015
	Placebo (n= 29)	Pitolizant (n= 61)
UNS-katapleksija podrezultat *		
Srednja vrijednost na početku (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Srednja vrijednost na kraju liječenja (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) - promjena od početka	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Procijenjena razlika, 95% CI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-vrijednost		0,0229
tjedna stopa epizoda katapleksije*		
Srednja vrijednost na početku (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) - promjena od početka	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Procijenjena razlika, 95% CI		0,42 (0,18; 1,01)
p-vrijednost		0,0540

* mjerena samo u bolesnika s narkolepsijom tipa I

Slika 4 Promjena srednje vrijednosti ukupnog rezultata Ullanlinnske ljestvice za ocjenu narkolepsije (srednja vrijednost \pm SEM) od početka ispitivanja do kraja liječenja (potpuni skup podataka za analizu)



Početak = [rezultat V1 (D-14) + rezultat V2 (D0)]/2
 Kraj liječenja = [rezultat V6 (D49) + rezultat V7 (D56)]/2
 SEM=standardna pogreška srednje vrijednosti

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost pitolizantu procijenjena je u zdravih dobrovoljaca u ispitivanjima koja su obuhvatila više od 200 ispitanika, koji su primili doze pitolizanta u jednoj primjeni do 216 mg u trajanju do 28 dana.

Apsorpcija

Pitolizant se brzo i dobro apsorbira, pri čemu se vršna koncentracija u plazmi dostiže približno tri sata nakon primjene.

Distribucija

Pitolizant ima svojstvo visokog vezivanja serumskih proteina (>90 %) i otprilike se jednako distribuira između crvenih krvnih stanica i plazme.

Biotransformacija

Metabolizam pitolizanta kod ljudi potpuno je okarakteriziran. Glavni nekonjugirani metaboliti su derivati pitolizanta hidroksilirani u nekoliko položaja i metaboliti nastali cijepanjem pitolizanta koji dovode do glavnog neaktivnog metabolita karboksilne kiseline prisutnog u urinu i serumu. Nastaju djelovanjem enzima CYP3A4 i CYP2D6. Ustanovljeno je nekoliko konjugiranih metabolita, pri čemu su glavni (neaktivni) dva glicinska konjugata kiselinskog metabolita pitolizanta i glukuronid ketonskog monohidroksi nezasićenog pitolizanta.

U jetrenim mikrosomima, pitolizant i njegovi glavni metaboliti ne inhibiraju značajno djelovanje citokroma CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 ili CYP3A4 i izoforme uridin-difosfat-glukuroniltransferaze UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 do

koncentracije od 13,3 μM , razine koja je znatno viša od razina koje se postižu terapijskom dozom. Pitolizant je inhibitor CYP2D6 umjerene potentnosti ($\text{IC}_{50} = 2,6 \mu\text{M}$).

Pitolizant *in vitro* inducira CYP3A4, CYP1A2 i CYP2B6. Klinički relevantne interakcije očekuju se sa supstratima CYP3A4 i CYP2B6 te ekstrapolacijom, sa supstratima UGT-ova, CYP2C i P-gp-a (vidjeti dio 4.5).

In vitro ispitivanja ukazuju da pitolizant nije ni supstrat ni inhibitor ljudskog P-glikoproteina i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Pitolizant nije supstrat prijenosnika OATP1B1, OATP1B3. Pitolizant nije značajni inhibitor prijenosnika OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 ili MATE2K pri ispitivanoj koncentraciji. Pitolizant pokazuje inhibiciju veću od 50 % prema OCT1 (prijenosnik organskih kationa 1) pri 1,33 μM , ekstrapolirani IC_{50} pitolizanta je 0,795 μM (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Pitolizantov poluvijek u plazmi je 10 – 12 sati. Nakon ponovljene primjene, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 5 – 6 dana nakon primjene što dovodi do povećane razine serume za otprilike 100 %. Interindividualna varijabilnost prilično je visoka, neki dobrovoljci pokazuju naglašeno visoki profil (bez problema s tolerancijom).

Izlučivanje se uglavnom postiže putem urina (otprilike 63 %) putem neaktivnog nekonjugiranog metabolita (BP2.951) i konjugiranog metabolita glicina. Izdahnutim zrakom izlučuje se 25 % doze, a mala frakcija (<3%) nađe se u stolici, gdje je količina pitolizanta ili BP2.951 bila zanemariva.

Linearnost/nelinearnost

Kad se doza pitolizanta udvostruči s 27 na 54 mg, $\text{AUC}_{0-\infty}$ se povećava za otprilike 2,3.

Posebne populacije

Starije osobe

Farmakokinetika pitolizanta u bolesnika u dobi od 68 do 80 godina ne razlikuje se od one u mlađih bolesnika (dobi od 18 do 45 godina). Kod bolesnika u dobi iznad 80 godina, kinetika pokazuje neznatne varijacije bez kliničke značajnosti. Za starije osobe dostupni su ograničeni podaci. Stoga dozu treba prilagoditi u skladu sa statusom njihovih bubrega i jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (od 2. do 4. stupnja prema međunarodnoj klasifikaciji kroničnih bolesti bubrega, odnosno klirens kreatinina između 15 i 89 ml/min), C_{max} i AUC pokazuju tendenciju povećanja za faktor od 2,5 bez ikakvog utjecaja na poluvijek (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A), nije bilo značajnih promjena u farmakokinetici u odnosu na normalne zdrave dobrovoljce. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), AUC se povećao za faktor 2,4, pri čemu se poluvijek udvostručio (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika pitolizanta nakon ponovljene primjene kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre još nije procijenjena.

Spori CYP2D6 metabolizatori

Izloženost pitolizantu bila je veća kod sporih CYP2D6 metabolizatora nakon jednokratne doze i u stanju dinamičke ravnoteže; C_{max} i $\text{AUC}_{(0-\text{tau})}$ bili su približno 2,7 puta odnosno 3,2 puta veći 1. dana, te 2,1 puta odnosno 2,4 puta veći 7. dana. Poluvijek pitolizanta u serumu bio je dulji kod sporih CYP2D6 metabolizatora u usporedbi s brzim metabolizatorima.

Rasa

Nije istraživano utjecaj rase na metabolizam pitolizanta.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pitolizanta pri dozi od 18 mg u djece s narkolepsijom u dobi od 6 do manje od 18 godina ispitana je u multicentričnom ispitivanju s jednom dozom. U analizi populacijske farmakokinetike s modelom ovisnim o tjelesnoj težini, sistemska izloženost pitolizantu pri dozi od 18 mg na temelju vrijednosti C_{max} i AUC_{0-10h} bila je otprilike 3 puta veća u djece tjelesne težine ispod 40 kg i 2 puta veća u adolescenata tjelesne težine iznad 40 kg u usporedbi s odraslima. Stoga titraciju doze treba započeti s najnižom dozom od 4,5 mg i ograničiti ju na 18 mg u djece tjelesne težine manje od 40 kg (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon 1 mjeseca primjene u miševa, 6 mjeseci u štakora i 9 mjeseci u majmuna, razina bez zapaženih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) iznosila je 75, 30 i 12 mg/kg na dan, p.o., pružajući sigurnosne granice od 9, 1 i 0,4, kad se uspoređi s izloženosti lijeku pri terapijskim dozama u ljudi. U štakora su zabilježene prolazne reverzibilne epizode konvulzija pri T_{max} , što se može pripisati metabolitu koji je u velikoj mjeri prisutan kod štakora, ali ne kod ljudi. Kod majmuna, pri najvećim dozama zabilježeni su prolazni klinički znakovi povezani sa središnjim živčanim sustavom, uključujući povraćanje, tremor i konvulzije. Pri najvećim dozama kod majmuna nisu zabilježene histopatološke promjene, a kod štakora su zabilježene ograničene histopatološke promjene na nekim organima (jetra, dvanaesnik, timus, nadbubrežna žlijezda i pluća).

Pitolizant nije ni genotoksičan niti kancerogen.

Teratogeni učinak pitolizanta zabilježen je pri dozama toksičnim za majku (u štakora i kunića teratogenske sigurnosne granice < 1). Pri visokim dozama, pitolizant je inducirao abnormalnosti morfologije sperme i smanjenu pokretljivost bez značajnog učinka na indekse plodnosti kod mužjaka štakora te smanjio postotak živih embrija i povećao gubitak nakon implantacije kod ženki štakora (sigurnosna granica 1). Uzrokovao je odgodu postnatalnog razvoja (sigurnosna granica 1).

Utvrđeno je da u životinja pitolizant/metaboliti prolaze kroz posteljicu.

Juvenilna ispitivanja toksičnosti kod štakora otkrila su da je primjena pitolizanta u velikim dozama inducirala smrtnost povezanu s dozom i epizodu konvulzije koje se mogu pripisati metabolitu koji je u velikoj mjeri prisutan kod štakora, ali ne kod ljudi.

Pitolizant je blokirao hERG kanal s IC_{50} koji premašuje terapijske koncentracije i inducirao je lagano produljenje intervala QTc kod pasa.

U pretkliničkim ispitivanjima, ispitivanja u pogledu ovisnosti o lijeku i zlouporabi lijeka provedena su na miševima, majmunima i štakorima. Međutim, ispitivanja tolerancije, ovisnosti i samoprimjene lijeka nisu dovela do definitivnog zaključka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
krospovidon, vrsta A
talk
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Wakix 4,5 mg tableta

3 godine

Wakix 18 mg tableta

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim navojnim zatvaračem, sigurnim za djecu i s evidencijom otvaranja, napunjenim sredstvom za sušenje (silika gelom).

Boca s 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Wakix 4,5 mg

Dostupan u pakiranju koje sadrži 1 bočicu s 30 tableta.

Wakix 18 mg

Dostupan u pakiranju koje sadrži 1 bočicu s 30 tableta ili pakiranju koje sadrži 1 bočicu s 90 tableta ili višestrukom pakiranju koje sadrži 90 tableta (3 bočice s 30).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska
Tel: +33 (0)1 47 03 66 33
Fax: +33 (0)1 47 03 66 30
e-mail: contact@bioprojet.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.03.2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17.12.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Obaveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): multicentrično, opservacijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u svrhu dokumentiranja potrošnje lijeka Wakix i prikupljanja informacija o sigurnosti primjene Wakixa kad se koristi u rutinskoj medicinskoj praksi.</p>	<p>Završno izvješće: 1. kvartal 2025. godine</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Wakix 4,5 mg filmom obložene tablete
pitolizant

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži pitolizantklorid što odgovara 4,45 mg pitolizanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1068/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Wakix 4,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Wakix 4,5 mg filmom obložene tablete
pitolizant
kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tableta

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Wakix 18 mg filmom obložene tablete
pitolizant

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži pitolizantklorid što odgovara 17,8 mg pitolizanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1068/002 30 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1068/004 90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Wakix 18 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA SA 90 (3 x 30) TABLETA – BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Wakix 18 mg filmom obložene tablete
pitolizant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Swaka filmom obložena tableta sadrži pitolizantklorid što odgovara 17,8 mg pitolizanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati pojedinačno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1068/003 90 filmom obloženih tableta (3 bočice s 30)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Wakix 18 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA SA 90 (3 x 30) TABLETA ZAMOTANOG U PROZIRNU FOLIJU – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR

1. NAZIV LIJEKA

Wakix 18 mg filmom obložene tablete
pitolizant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži pitolizantklorid što odgovara 17,8 mg pitolizanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje : 90 (3 bočice s 30) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1068/003 90 filmom obloženih tableta (3 bočice s 30)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Wakix 18 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Wakix 18 mg filmom obložene tablete
pitolizant
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

30 tableta
90 tableta

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Wakix 4,5 mg filmom obložene tablete

Wakix 18 mg filmom obložene tablete

pitolizant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi?

1. Što je Wakix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Wakix
3. Kako uzimati Wakix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Wakix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Wakix i za što se koristi

Wakix sadrži djelatni sastojak pitolizant. Wakix je lijek koji se koristi za liječenje odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s narkolepsijom, s katapleksijom ili bez nje.

Narkolepsija je stanje koje uzrokuje pretjeranu pospanost tijekom dana i sklonost prema iznenadnom padanju u san u neprikladnim situacijama (napadaji sna). Katapleksija je nastup iznenadne mišićne slabosti ili paralize bez gubitka svijesti, kao odgovor na iznenadnu emocionalnu reakciju kao što je ljutnja, strah, radost, smijeh ili iznenađenje.

Djelatna tvar pitolizant pričvršćuje se za receptore na stanicama mozga koji sudjeluju u poticanju budnosti. To pomaže u borbi protiv pospanosti tijekom dana i katapleksije te potiče budnost.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Wakix

Nemojte uzimati Wakix:

- ako ste alergični na pitolizant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate teške probleme s jetrom, budući da se pitolizant obično razgrađuje u jetri, pa bi u bolesnika s izrazito smanjenom funkcijom jetre moglo doći do nakupljanja prekomjernih razina.
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Wakix ako se bilo koja od sljedećih situacija odnosi na Vas:

- ako ste ikada patili od tjeskobe ili depresije sa suicidalnim mislima.

- ako imate problema s jetrom ili bubrezima, jer bi Vam možda trebalo prilagoditi dozu.
- ako imate čir na želucu ili uzimate lijekove koji mogu nadražiti želudac kao što su protuupalni lijekovi, jer su tijekom uzimanja Wakixa zabilježene želučane reakcije.
- ako ste pretili ili anoreksični, jer će možda doći do promjene tjelesne težine (smanjenja ili povećanja) dok uzimate Wakix.
- ako imate srčanih problema. Liječnik će Vam to morati redovito provjeravati dok uzimate Wakix.
- ako imate tešku epilepsiju.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Wakix.

Ostale promjene o kojima trebate obavijestiti liječnika ili ljekarnika:

Neke osobe s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti izjavile su da imaju suicidalne misli dok uzimaju ovaj lijek. Odmah se obratite liječniku ako opazite da postajete depresivni ili imate suicidalne misli (pogledajte dio 4). Možete razmisliti o tome da određenog člana obitelji ili bliskog prijatelja zamolite da Vam pomogne paziti na znakove depresije i druge promjene u Vašem ponašanju.

Djeca

Djeca mlađa od 6 godina ne smiju uzimati Wakix.

Drugi lijekovi i Wakix

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Wakix može utjecati na djelovanje drugih lijekova, a drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje Wakixa. Možda će Vam liječnik morati prilagoditi dozu.

Morate biti posebno oprezni ako Wakix uzimate u kombinaciji s nekim antidepresivima (npr. s imipraminom, klomipraminom i mirtazapinom) i nekim lijekovima za liječenje alergijskih stanja (antihistaminici, npr. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, mepiramin, doksilamin).

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova: rifampicin (antibiotik), fenitoin, karbamazepin i fenobarbital (uglavnom se koriste za kontrolu napadaja), kinidin, digoksin (koriste se za liječenje abnormalnog srčanog ritma), paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin (antidepresivi), gospinu travu (*Hypericum perforatum*), biljni lijek protiv depresije, bupropion (lijek protiv depresije ili kao pomoć u odvikavanju od pušenja), cinakalcet (za liječenje poremećaja doštite (paratiroidne) žlijezde), terbinafin (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija), metformin, repaglinid (koriste se za liječenje šećerne bolesti), docetaksel, irinotekan (koriste se za liječenje raka), cisaprid (koristi se za liječenje želučanog refluksa), pimozid (koristi se za liječenje nekih mentalnih poremećaja), halofantrin (za liječenje malarije), efavirenz (antivirusni lijek kojim se liječi HIV), morfín, paracetamol (koriste se za liječenje boli), dabigatran (koristi se za liječenje problema s venama), varfarin (koristi se za liječenje srčanih bolesti), probenecid (koristi se za liječenje gihta ili uričnog artritisa). Pitolizant se može primjenjivati s modafinilom ili natrijevim oksibatom.

Budući da Wakix može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva, mora se koristiti alternativna metoda učinkovite kontracepcije (pogledajte dio „Trudnoća”).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Wakix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim prema uputi liječnika. Nema dovoljno dostupnih informacija kako bi se znalo je li ikakav poseban rizik povezan s primjenom Wakixa tijekom trudnoće. Ako ste žena, morate koristiti kontracepciju tijekom liječenja Wakixom, i barem 21 dan nakon prekida liječenja. Budući da Wakix može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva, mora se koristiti alternativna metoda učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Wakix prelazi u mlijeko kod životinja. Bolesnice koje uzimaju Wakix moraju prestati dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Trebali biste biti oprezni s aktivnostima koje zahtijevaju pažnju poput upravljanja autom ili upravljanja strojevima. Ako niste sigurni utječe li Vaše stanje negativno na sposobnost upravljanja vozilima, obratite se liječniku.

3. Kako uzimati Wakix

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli

Liječenje se obično započinje dozom od 9 mg jednom dnevno te se postupno povećava tijekom tri tjedna do najprikladnije doze. Liječnik Vam u svakom trenutku može povećati ili smanjiti dozu, ovisno o tome kako dobro lijek djeluje te kako dobro ga podnosite.

Može proći nekoliko dana prije nego što osjetite povoljno djelovanje lijeka, a najveće djelovanje obično se osjeti nakon nekoliko tjedana.

Nemojte sami mijenjati dozu Wakixa. Svaku promjenu doze mora propisati i nadzirati liječnik.

Za dozu od 4,5 mg uzmite jednu tabletu od 4,5 mg.

Za dozu od 9 mg uzmite dvije tablete od 4,5 mg.

Za dozu od 18 mg uzmite jednu tabletu od 18 mg.

Za dozu od 36 mg uzmite dvije tablete od 18 mg.

Adolescenti i djeca starija od 6 godina

Liječenje se obično započinje dozom od 4,5 mg jednom dnevno te se postupno povećava tijekom tri do četiri tjedna do najprikladnije doze (pogledajte iznad).

Ako ste tjelesne težine manje od 40 kg, ne smijete uzimati više od 18 mg dnevno.

Wakix uzimajte kroz usta jednom dnevno, ujutro uz doručak.

Ne uzimajte dozu Wakixa poslijepodne jer biste mogli imati problema sa spavanjem.

Ako uzmete više Wakixa nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta Wakixa, javite se u najbliži hitni bolnički prijem ili odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika. Možete osjetiti glavobolje, bol u trbuhu, mučninu ili razdražljivost.

Možete imati i problema sa spavanjem. Sa sobom ponesite ovu uputu i preostale tablete.

Ako ste zaboravili uzeti Wakix

Ako ste zaboravili uzeti lijek, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

Ako prestanete uzimati Wakix

Trebali biste nastaviti uzimati Wakix onoliko dugo koliko je odredio Vaš liječnik. Nemojte odjednom prestati uzimati Wakix prema vlastitoj odluci.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako primijetite bilo kakve nuspojave, javite se svojem liječniku.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- poteškoće pri spavanju, osjećaj tjeskobe, osjećaj razdražljivosti, depresivnost, problemi sa spavanjem
- glavobolje, osjećaj vrtanje (vrtoglavica), gubitak ravnoteže, drhtanje
- mučnina, povraćanje, probavne smetnje
- umor

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- znojenje
- smanjenje ili povećanje apetita
- edem
- uznemirenost, nervoza, vidite ili čujete stvari koje nisu stvarne
- promjenjivi osjećaji
- abnormalni snovi
- napetost
- poteškoće s usnivanjem na početku noći ili usred noći ili na kraju noći, poteškoće pri održavanju sna, pretjerana pospanost, izrazita pospanost
- stanje ravnodušnosti uz nedostatak emocija
- noćne more
- osjećaj nemira i nemogućnost mirovanja
- panična reakcija
- suicidalne misli
- izmijenjen ili povećani seksualni interes
- iznenadna i prolazna epizoda mišićne slabosti, nekontroliranih mišićnih grčeva ili pokreta jedne noge
- poremećaj pažnje
- migrena
- epilepsija
- slabost
- poremećaj kretanja, sporo kretanje tijela
- osjećaj mravinjanja, škakljanja, bockanja ili peckanja kože
- iznenadne i nepredvidive faze pokretljivosti i nepokretljivosti
- osjećaj nestabilnosti
- smanjena oštrina vida, abnormalne kontrakcije ili trzaji kapka
- čujete zvukove, iako ne postoje vanjski zvukovi
- abnormalni otkucaji srca, usporeni ili ubrzani otkucaji srca, povišen ili snižen krvni tlak, navala vrućine
- zijevanje
- suha usta
- proljev, bol u trbuhu, nelagoda ili bol u trbuhu (abdomen), zatvor, žgaravica, bol i nelagoda u želucu, gastritis, pretjerana kiselost probavnog sustava
- svrbež, poremećaji kože lica uz neuobičajeno crvenilo na području nosa i obraza, pretjerano znojenje
- bol u zglobovima, bol u leđima, ukočenost mišića, slabost mišića, bol u mišićima i kostima, bol u nožnim prstima i prstima
- abnormalno mokrenje

- neredovita krvarenja iz maternice
- gubitak snage ili izraziti umor, bol u prsištu, malaksalost, edem
- povećanje težine, smanjenje težine, abnormalna očitavanja (EKG) srca, abnormalne krvne vrijednosti povezane s funkcijom jetre.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- gubitak apetita, povećani apetit
- abnormalno ponašanje, stanje smetenosti, depresivno raspoloženje, uzbuđenost, osjećaj emocionalne i mentalne nelagodje, priviđanje stvari koje ne postoje ili umišljanje zvukova koji ne postoje tijekom sna
- gubitak svijesti, tenzijska glavobolja, problemi s pamćenjem, loša kvaliteta sna
- nelagoda u trbuhu, otežano ili bolno gutanje, vjetrovi, upala probavnog sustava
- infekcija kože, abnormalna preosjetljivost na sunčevo svjetlo
- bol u vratu, bol u prsištu
- spontani pobačaj
- bol, noćno znojenje, osjećaj opresije
- visoka razina enzima kreatina fosfokinaze u krvi, abnormalno opće fizičko stanje, promjena električnog očitavanja srca (EKG)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Wakix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Wakix sadrži

Djelatna tvar je pitolizant.

Wakix 4,5 mg tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 4,45 mg pitolizanta.

Wakix 18 mg tableta

Jedna tableta sadrži pitolizantklorid u količini koja odgovara 17,8 mg pitolizanta.

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krosppovidon (vrsta A), talk, magnezijev stearat, bezvodni koloidni silicijev dioksid, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E 171), i makrogol 3350.

Kako Wakix izgleda i sadržaj pakiranja

Wakix od 4,5 mg je bijela, okrugla, filmom obložena bikonveksna tableta od 3,7 mm, s oznakom "5" na jednoj strani.

Wakix od 18 mg je bijela, okrugla, filmom obložena bikonveksna tableta od 7,5 mm, s oznakom "20" na jednoj strani.

Wakix je dostupan u boci s 30 ili 90 tableta.

Wakix 4,5 mg: dostupan u pakiranju koje sadrži 1 bočicu s 30 tableta.

Wakix 18 mg: dostupan u pakiranju koje sadrži 1 bočicu s 30 tableta ili pakiranju koje sadrži 1 bočicu s 90 tableta ili višestrukom pakiranju koje sadrži 90 tableta (3 bočice s 30).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francuska

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00370 672 12222
office@aoporphan.com

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00359 88 6666096
office@aoporphan.com

Luxembourg/Luxemburg

Bioprojet Benelux
0032(0)78050202
info@bioprojet.be

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00420 251 512 947
office@aoporphan.com

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0036 1 3192633
office@aoporphan.com

Danmark

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Malta

Bioprojet Pharma

0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

Deutschland

Bioprojet Deutschland GmbH
030/3465 5460-0
info@bioprojet.de

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00370 672 12222
office@aoporphan.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0043 1 503 72 44
office@aoporphan.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Bioprojet Italia srl
+39 02 84254830
info@bioprojet.it

Κύπρος

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

Latvija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Nederland

Bioprojet Benelux N.V.
088 34 34 100
info@bioprojet.nl

Norge

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0043 1 503 72 44
office@aoporphan.com

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0048 22 542 81 80
office@aoporphan.com

Portugal

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

România

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00407 303 522 42
office@aoporphan.com

Slovenija

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0043 1 503 72 44
office@aoporphan.com

Slovenská republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
00421 902 566 333
office@aoporphan.com

Suomi/Finland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

Sverige

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
0046 70578 61 00
office@aoporphan.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Bioprojet Pharma

00370 672 12222
office@aoporphan.com

0033 (0)1 47 03 66 33
contact@bioprojet.com

Ova uputa je zadnji put revidirana

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.