

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Kukin tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,45 mg:aa pitolisanttia.

Wakix 18 mg kalvopäällysteinen tabletti

Kukin tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg:aa pitolisanttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

Wakix 18 mg kalvopäällysteinen tabletti

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Wakix on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten narkolepsia-katapleksian tai narkolepsian ilman katapleksiaa hoitoon (ks. myös kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava unihäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

## Annostus

### *Aikuiset*

Wakix-valmistetta pitää käyttää pienimpänä tehokkaana annoksena potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Annosta voidaan titrata suuremmaksi seuraavasti ylittämättä kuitenkaan 36 mg:n vuorokausiannosta:

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

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

Koko vuorokausiannos otetaan yhtenä kerta-annoksena aamiaisen yhteydessä.

### *Tehon säilyminen*

Pitkäaikaistehoa koskevaa tietoa on vähän (ks. kohta 5.1), joten lääkärin pitää arvioida hoidon tehoa jatkuvasti säännöllisin väliajoin.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Iäkkäitä koskevia tietoja on saatavilla vähän. Tämän vuoksi iäkkäiden potilaiden annosta pitää säätää yksilöllisesti maksan ja munuaisten toiminnan mukaan.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Suurin vuorokausiannos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on 18 mg.

### *Maksan vajaatoiminta*

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B) sairastavien potilaiden annosta voidaan suurentaa kaksi viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen, mutta vuorokausiannos ei saa ylittää 18 mg:n enimmäisannosta (ks. kohta 5.2).

Pitolisantti on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) (ks. kohta 4.3).

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### *Pediatriset potilaat*

Wakix-valmisteen optimaalinen annos riippuu potilaan yksilöllisestä vasteesta ja sietokyvystä, mutta ei saa ylittää annosta 36 mg/vrk (alle 40 kg:n painoisilla lapsilla 18 mg/vrk). Titrausohjelma:

- Viikko 1: aloitusannos 4,5 mg (yksi 4,5 mg:n tabletti) vuorokaudessa.
- Viikko 2: annos voidaan suurentaa 9 mg:aan (kaksi 4,5 mg:n tablettia) vuorokaudessa.
- Viikko 3: annos voidaan suurentaa 18 mg:aan (yksi 18 mg:n tabletti) vuorokaudessa.
- Viikko 4: vähintään 40 kg painavien lasten annos voidaan suurentaa 36 mg:aan (kaksi 18 mg:n tablettia) vuorokaudessa.

Annosta voidaan milloin tahansa pienentää (4,5 mg:aan vuorokaudessa saakka) tai suurentaa (vähintään 40 kg painavilla lapsilla enintään 36 mg:aan vuorokaudessa tai alle 40 kg painavilla lapsilla 18 mg:aan päivässä) lääkärin arvion ja potilaan vasteen mukaan.

Koko vuorokausiannos pitää ottaa kerta-annoksena aamuisin aamupalan yhteydessä.

### *Hitaat metaboloijat*

Hitailta CYP2D6-metaboloijilla on havaittu nopeita CYP2D6-metaboloijia suurempi (suurimmillaan kolminkertainen) systeeminen altistus. Suurempi altistus pitää ottaa huomioon titrattaessa annosta suuremmaksi.

## Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C).

Imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Psyykkiset häiriöt

Pitolisantin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on aiemmin ollut psyykkisiä häiriöitä, kuten vaikeaa ahdistuneisuutta tai vaikeaa masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatusten riski. Pitolisantilla hoidetuilla potilailla, joilla on anamneesissa psyykkisiä häiriöitä, on raportoitu itsemurha-ajatuksia.

#### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Pitolisantin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on joko munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh B), ja annostelussa on noudatettava kohdassa 4.2 annettuja ohjeita.

#### Ruoansulatuselimistön häiriöt

Pitolisantin käyttöön on raportoitu liittyneen mahalaukun häiriöitä, joten sen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on mahan happovoivoja (ks. kohta 4.8) tai jos potilas käyttää samanaikaisesti mahalaukkua ärsyttäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja tai tulehduskipulääkkeitä (NSAIDeja).

#### Ravitsemus

Pitolisanttia pitää antaa varoen vaikeasti lihaville tai vaikeaa anoreksiaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.8). Jos potilaan paino muuttuu merkittävästi, lääkärin pitää arvioida hoito uudelleen.

#### Sydänhäiriöt

Kahdessa QT-aikaa selvittäneessä tutkimuksessa supraterapeutisten pitolisanttiannosten (3–6 kertaa hoitoannosta suurempi annos, ts. 108–216 mg) käytössä havaittiin lievää tai kohtalaista QTc-ajan pitenemistä (10–13 ms). Kliinisissä tutkimuksissa pitolisantin hoitoannosten käytössä ei havaittu erityisiä sydämeen liittyviä turvallisuussignaaleja. Tästä huolimatta potilasta on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.5), jos hänellä on sydänsairaus, samanaikainen toinen QT-aikaa pidentävä tai repolarisaatiohäiriöiden riskiä tunnetusti suurentava lääkitys tai samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään suurentavan merkittävästi pitolisantin huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) ja altistuksen (AUC) suhdetta (ks. kohta 4.5), tai jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

#### Epilepsia

Eläinmalleissa on raportoitu kouristuksia suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3). Kliinisissä tutkimuksissa yhden potilaan epilepsia paheni. Vaikea-asteista epilepsiaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen.

## Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

## Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Pitolisantin käyttöä yhdessä CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen marginaali on kapea, pitää välttää (ks. kohta 4.5).

## Rebound-vaikutus

Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu rebound-vaikutuksia. Hoidon lopettamista pitää kuitenkin seurata.

## Lääkkeiden väärinkäyttö

Kliinisten tietojen mukaan pitolisantin väärinkäyttöä ei todettu tai todettiin vähän (ihmisillä esiintyvää väärinkäyttöä koskeva spesifinen tutkimus aikuisilla annoksilla 36–216 mg ja havaitut väärinkäyttöön liittyvät haittavaikutukset vaiheen 3 tutkimuksissa).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Masennuslääkkeet

Tri- tai tetrasykliset masennuslääkkeet (esim. imipramiini, klomipramiini ja mirtatsapiini) saattavat heikentää pitolisantin tehoa, koska niillä on histamiini-H1-reseptoria antagonisoivia ominaisuuksia, ja kumota hoidon aivoissa vapauttaman endogeenisen histamiinin vaikutuksen.

### Antihistamiinit

Veri-aivoesteen läpäisevät antihistamiinit (H1-reseptorin antagonistit, esim. feniramiinimaleaatti, kloorifeniramiini, difenhydramiini, prometatsiini, mepyramiini ja doksyylamiini) saattavat heikentää pitolisantin tehoa.

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

Yhdistelmähoitoa pitolisantin kanssa pitää seurata tarkasti (ks. kohta 4.4).

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

#### *Pitolisantin metaboliaan vaikuttavat lääkevalmisteet*

#### - Entsyymi-induktorit

Pitolisantin anto usein samanaikaisesti rifampisiinin kanssa pienentää merkittävästi pitolisantin keskimääräistä  $C_{max}$ - (39 %) ja AUC-arvon (50 %) suhdetta. Pitolisantin ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini) samanaikaisessa annossa pitää siksi olla varovainen. Mäkikuismalla (*Hypericum perforatum*) on voimakas CYP3A4:ää indusoiva vaikutus, joten sen ja pitolisantin samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen. Kliininen seuranta on tarpeen, jos näitä vaikuttavia aineita käytetään yhdistelmänä, ja annosta on mahdollisesti muutettava yhdistelmäkäytön aikana ja viikoksi induktorihoidon päättymisen jälkeen.

Kliinisessä moniannostutkimuksessa pitolisantin ja probenesidin yhdistelmä pienensi pitolisantin AUC-arvoa noin 34 %.

- CYP2D6:n estäjät

Pitolisantin ja paroksetiinin samanaikainen käyttö suurentaa merkittävästi pitolisantin keskimääräistä  $C_{max}$ - (noin 47 %) ja  $AUC_{0-72h}$ -suhdetta (noin 105 %). Koska pitolisanttialtistus suurenee kaksinkertaiseksi, CYP2D6:n estäjien (esim. paroksetiini, fluoksetiini, venlafaksiini, duloksetiini, bupropioni, kinidiini, terbinafiini ja sinakalseetti) samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen. Annoksen muuttamista yhdistelmähoidon aikana voidaan harkita.

*Lääkevalmisteet, joiden metaboliaa pitolisantti saattaa muuttaa*

- CYP3A4:n ja CYP2B6:n substraattit

*In vitro* -tietojen perusteella pitolisantti ja sen päämetaboliitit saattavat terapeuttisina pitoisuuksina indusoida CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymejä sekä ekstrapolaation perusteella myös CYP2C:tä, UGT:tä ja P-glykoproteiinia (P-gp). Tämän yhteisvaikutuksen voimakkuudesta ei ole kliinisiä tietoja saatavilla. Näin ollen pitolisantin käyttöä yhdistelmänä pitää välttää CYP3A4:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen marginaali on kapea (esim. immunosuppressiiviset lääkevalmisteet, dosetakseli, kinaasin estäjät, sisapridi, pimotsidi ja halofantriini) (ks. kohta 4.4). Muiden CYP3A4:n, CYP2B6:n (esim. efavirensi ja bupropioni), CYP2C:n (esim. repaglinidi, fenytoiini ja varfariini), P-gp:n (esim. dabigatraani ja digoksiini) tai UGT:n (esim. morfiini, parasetamoli ja irinotekaani) substraattien käytössä pitää olla varovainen ja näiden tehon kliininen seuranta on tarpeen.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: yhdistelmäkäyttöä pitolisantin kanssa pitää välttää, ja lisäksi on käytettävä muuta luotettavaa ehkäisymenetelmää.

- OCT1:n substraattit

Pitolisantin on havaittu estävän OCT1:n (organisten kationien kuljettaja 1:n) toimintaa yli 50 % pitoisuutena 1,33 mikrom. Pitolisantin ekstrapoloitu  $IC_{50}$ -arvo on 0,795 mikrom.

Vaikka tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu, pitolisantin käytössä yhdessä OCT1:n substraatin kanssa (esim. metformiini [biguanidit]) kehoitetaan olemaan varovainen (ks. kohta 5.2).

Pitolisantin käyttöä yhdistelmänä modafiniilin tai natriumoksibaatin kanssa terapeuttisina annoksina narkolepsian tavanomaiseen hoitoon arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla. Kliinisesti oleellisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia modafiniilin tai natriumoksibaatin kanssa ei todettu.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 21 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (perustuu pitolisantin/metaboliittien puoliintumisaikaan). Pitolisantti saattaa / metaboliitit saattavat heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää siksi käyttää tehokasta vaihtoehtoista ehkäisyä (ks. kohta 4.5).

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja pitolisantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien teratogeenisuutta. Pitolisantin/metaboliittien havaittiin läpäisevän rottien istukan (ks. kohta 5.3).

Pitolisanttia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

## Imetys

Eläinkokeissa on osoitettu, että pitolisantti erittyy / metaboliitit erittyvät maitoon. Tämän vuoksi imettäminen on vasta-aiheista pitolisanttihoidon aikana (ks. kohta 4.3).

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia siemennesteen parametreihin, mutta ei merkittävää vaikutusta urosten lisääntymissuoritukseen eikä elävien sikiöiden prosenttiosuuteen hoidetuilla naarailla (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Pitolisantilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Pitolisanttia käyttäville potilaille, joilla on poikkeavaa uneliaisuutta, pitää kertoa, että heidän vireystilansa ei välttämättä palaudu normaaliksi. Potilaiden, joilla on päiväaikaista uneliaisuutta, mukaan lukien pitolisanttia käyttävien potilaiden, uneliaisuus pitää arvioida uudelleen tihein väliajoin, ja heitä pitää tarvittaessa kehottaa välttämään ajamista tai muuta mahdollisesti vaarallista toimintaa.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät aikuisilla raportoidut pitolisantin haittavaikutukset olivat unettomuus (8,4 %), päänsärky (7,7 %), pahoinvointi (4,8 %), ahdistuneisuus (2,1 %), ärtyneisyys (1,8 %), heitehuimaus (1,4 %), masennus (1,3 %), vapina (1,2 %), unihäiriöt (1,1 %), uupumus (1,1 %), oksentelu (1,0 %), kiertohuimaus (vertigo) (1,0 %), dyspepsia (1,0 %), painonnousu (0,9 %) ja ylävatsakipu (0,9 %). Vakavimmat haittavaikutukset olivat poikkeava painonlasku (0,09 %) ja keskenmeno (0,09 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu pitolisantilla tehtyjen narkolepsiaa ja muita käyttöaiheita koskeneiden kliinisten tutkimusten aikana, ja ne luetellaan jäljempänä MedDRA-elinjärjestelmän suositeltujen termien ja esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Heikentynyt ruokahalu Lisääntynyt ruokahalu Nesteen kertyminen elimistöön	Ruokahaluttomuus Ylensyöminen Syömishäiriöt

Psyykkiset häiriöt	Unettomuus Ahdistuneisuus Ärtyneisyys Masennus Unihäiriöt	Agitaatio Hallusinaatiot Näkö- ja kuuloharhat Affektilabiilius Epänormaalit unet Dyssomnia Yöllinen heräily Nukahtamisvaikeudet Liian varhainen herääminen Hermostuneisuus Jännittyneisyys Apatia Painajaiset Levottomuus Paniikkikohtaukset Heikentynyt libido Voimistunut libido Itsemurha-ajatukset	Poikkeava käytös Sekavuustila Alakuloisuus Ärtyvyys Pakkoajatukset Epämiellyttävä olo Hypnopompiset hallusinaatiot Masennusoireet Hypnagogiset hallusinaatiot Mielenterveyden heikkeneminen
Hermosto	Päänsärky Heitehuimaus Vapina	Pakkoliikkeet Tasapainohäiriöt Katapleksia Keskittymiskyvyn häiriöt Dystonia ”On-off”-ilmiö Hypersomnia Migreeni Psykomotorinen ylivilkkaus Levottomat jalat -oireyhtymä Uneliaisuus Epilepsia Hidasliikkeisyys Parestesia	Tajunnan menetys Jännityspäänsärky Muistin heikkeneminen Huono unen laatu
Silmät		Heikentynyt näöntarkkuus Blefarospasmi	
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus (vertigo)	Tinnitus	
Sydän		Lisälyönnit Bradykardia	
Verisuonisto		Hypertensio Hypotensio Kuumat aallot	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Haukottelu	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu Dyspepsia	Suun kuivuminen Vatsakivut Ripuli Epämukavat tuntemukset vatsassa Ylävatsakipu Ummetus Ruokatorven refluksitauti Mahatulehdus Maha-suolikanavan kivut Liikahappoisuus	Vatsan pingottuneisuus Nielemisvaikeus Ilmavaivat Nielemiskipu Enterokoliitti



		Suun parestesia Epämukavat tuntemukset mahassa	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihon punoitus Kutina Ihottuma Liikahikoilu Hikoilu	Toksinen ihottuma Valoyliherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Selkäkipu Lihaskipinä Lihaskipinä Lihaskipinä Luusto- ja lihaskipinä Lihaskipinä Raajakipinä	Niskakipinä Muskuloskeletaalin kipu rintakehässä
Munuaiset ja virtsatie		Tiheävirtsaus	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat			Keskenmeno
Sukupuolielimet ja rinnat		Metrorragia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Voimattomuus Kipu rintakehässä Epänormaali olo Huonovointisuus Turvotus Raajojen turvotus	Kipu Yöhikoilu Paineen tunne
Tutkimukset		Painonnousu Painonlasku Maksaentsyymipitoisuuden suureneminen QT-ajan piteneminen EKG:ssä Sydämen sykkeen kiihtyminen Gammaglutamyyli transferaasi- pitoisuuden suureneminen	Kreatiini fosfokinaasipitoisuuden suureneminen Poikkeava fyysinen yleiskunto Sydänsähkökäyrässä havaittava poikkeava repolarisaatio Sydänsähkökäyrässä havaittava T-aallon inversio

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Päänsärky ja unettomuus*

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu päänsärky- ja unettomuusjaksoja (7,7–8,4 %). Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita. Jos oireet jatkuvat pitkään, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä pitää harkita.

#### *Mahalaukun häiriöt*

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu liikahappoisuudesta johtuvia mahalaukun häiriötä 3,5 %:lla pitolisanttia saaneista potilaista. Suurin osa näistä vaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita. Jos oireet jatkuvat pitkään, voidaan aloittaa korjaava hoito protonipumpun estäjillä.

#### *Pediatriiset potilaat (6–17-vuotiaat)*

Pediatria potilaita on tutkittu satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa; yhteensä 73 lasta ja nuorta, joilla oli narkolepsia-katapleksia tai narkolepsia ilman katapleksiaa, sai pitolisanttihoitoa 8 viikon ajan.

Lapsilla ja nuorilla esiintyneiden haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat samankaltaiset kuin aikuisilla. Yleisimmät tässä potilasjoukossa raportoidut hoitoon liittyneet haittavaikutukset olivat päänsärky (11 %), unettomuus (5,5 %), hypertensio (2,7 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

#### Oireet

Wakix-valmisteen yliannoksen oireita voivat olla päänsärky, unettomuus, ärtyneisyys, pahoinvointi ja vatsakipu.

#### Hoito

Yliannostapauksissa suositellaan sairaalahoitoa ja vitalitoimintojen seurantaa. Vastalääkettä ei ole selkeästi tunnistettu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Pitolisantti on voimakas, suun kautta otettuna aktiivinen histamiini-H3-reseptorin antagonisti/käänteinen agonisti, joka histamiinin autoreseptoreita salpaamalla lisää aivojen histaminergisten hermosolujen aktiivisuutta. Nämä hermosolut ovat osa tärkeää laaja-alaisesti koko aivoihin projisoituvaa vireystilaa säätelevää järjestelmää. Lisäksi pitolisantti muuntaa hermoston eri välittäjäainejärjestelmiä ja siten lisää asetylikoliinin, noradrenaliinin ja dopamiinin vapautumista aivoissa. Pitolisantin käytön yhteydessä ei ole kuitenkaan havaittu striatum (mukaan lukien nucleus accumbens) dopamiinierityksen lisääntymistä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Pitolisantti pidentää sekä narkolepsia-katapleksiaa että narkolepsiaa ilman katapleksiaa sairastavilla potilailla valveillaolon kestoa ja parantaa päiväaikaista vireystilaa, mitä arvioitiin valveillaolon säilymistä (esim. MWT-testi [Maintenance of Wakefulness]) ja vireystilaa (esim. SART-testi [Sustained Attention to Response Task]) objektiivisesti mittaavilla testeillä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

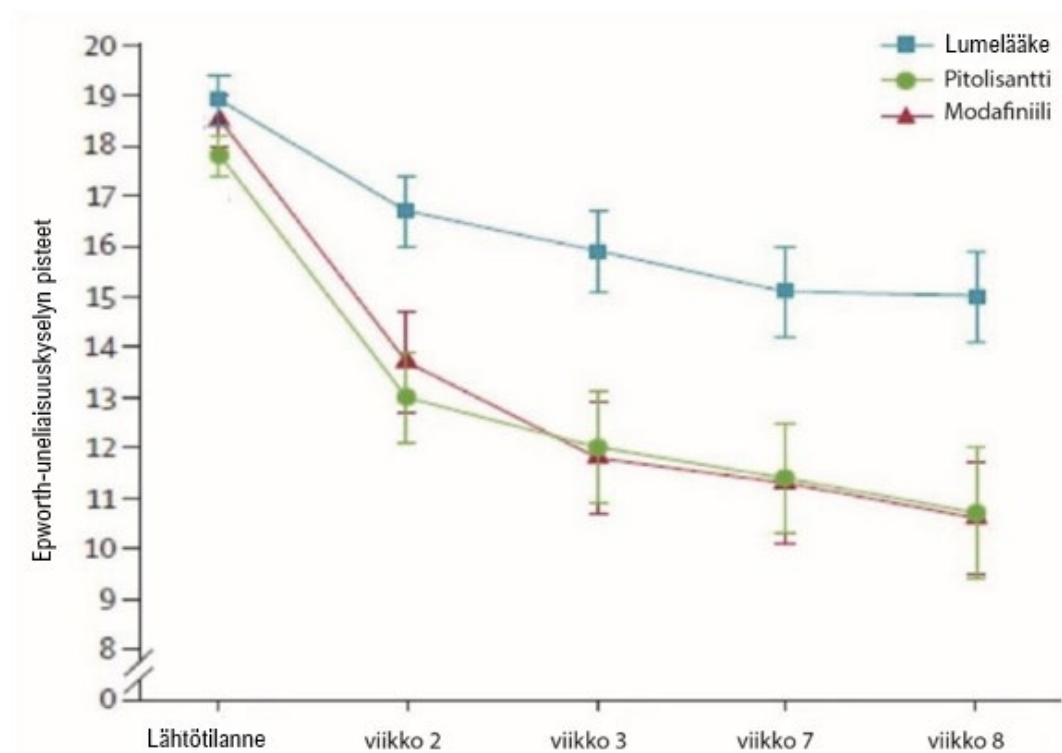
##### Aikuiset potilaat

Narkolepsia (narkolepsia-katapleksia tai narkolepsia ilman katapleksiaa) on krooninen sairaus. Pitolisantin teho narkolepsia-katapleksian ja narkolepsian ilman katapleksiaa hoidossa enintään 36 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa osoitettiin kahdessa 8 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa rinnakkaisryhmillä tehdyssä lumekontrolloidussa pääasiallisessa tutkimuksessa (Harmony I ja Harmony CTP). Samanlaisella koeasetelmalla tehdyssä Harmony Ibis -tutkimuksessa annos rajoitettiin 18 mg:aan kerran vuorokaudessa. Wakix-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta

koskevat tiedot tässä käyttöaiheessa ovat saatavilla avoimessa HARMONY III -pitkäaikaistutkimuksessa.

Pivotaalitutkimukseen (Harmony I), joka koostui kaksoissokkoutetuista, satunnaistetuista lumelääkkeeseen ja modafiniiliin (400 mg/vrk) vertailevista joustavat annosmuutokset mahdollistavista rinnakkaisryhmätutkimuksista, osallistui yhteensä 94 potilasta (joista 31 sai pitolisanttihoitoa, 30 lumelääkettä ja 33 modafiniilia). Aloituseros oli 9 mg kerran vuorokaudessa, ja annosta suurennettiin tehon vasteen ja sietokyvyn mukaan 18 mg:aan tai 36 mg:aan kerran vuorokaudessa yhden viikon välein. Suurin osa potilaista (60 %) saavutti annoksen 36 mg kerran vuorokaudessa. Pitolisantin tehon arvioimiseksi päiväaikaisen uneliaisuuden hoitoon ensisijainen tehon kriteeri oli Epworth-uneliaisuuskyselyn (Epworth Sleepiness Scale, ESS) pistemäärä. Pitolisanttihoitoon tulokset olivat merkittävästi lumeryhmän tuloksia parempia (keskimääräinen ero -3,33; 95 %:n luottamusväli [-5,83 – -0,83];  $p < 0,05$ ), mutta ne eivät eronneet merkittävästi modafiniiliryhmän tuloksista (keskimääräinen ero: 0,12; 95 %:n luottamusväli [-2,5 – 2,7]). Kummallakin vaikuttavalla aineella todettiin samankaltainen teho valveillaoloon (kuva 1).

**Kuva 1. Epworth-uneliaisuuskyselyn (Epworth Sleepiness Scale, ESS) pisteiden (keskiarvo ± keskimääräinen keskivirhe) muutokset Harmony I -tutkimuksen lähtötilanteesta viikkoon 8.**



Vaikutuksia Epworth-uneliaisuuskyselyn pisteisiin tukivat kaksi vireystilan ja huomiokyvyn laboratoriotestiä (MWT [Maintenance of Wakefulness Test] [ $p = 0,044$ ] ja SART [Sustained Attention to Response] [ $p = 0,053$ , lähes tilastollisesti merkitsevä]).

Potilailla, joilla oli katapleksiakohtauksia, tämän oireen esiintyvyyksiheys väheni pitolisanttia saaneiden ryhmässä (-65 %) lumeryhmään (-10 %) verrattuna merkitsevästi ( $p = 0,034$ ). Päivittäisten katapleksiakohtausten määrä (geometrinen keskiarvo) oli pitolisanttiryhmässä lähtötilanteessa 0,52 ja loppukäynnillä 0,18, kun lumeryhmässä se oli lähtötilanteessa 0,43 ja loppukäynnillä 0,39; esiintyvyyssuhde  $rR = 0,38$  [0,16; 0,93] ( $p = 0,034$ ).

Toiseen pivotaalitutkimukseen (Harmony Ibis) osallistui 165 potilasta (67 sai pitolisanttihoitoa, 33 lumelääkettä ja 65 modafiniilia). Koeasetelma oli samankaltainen kuin Harmony I -tutkimuksessa, paitsi että 75 %:lla potilaista pitolisantin enimmäisannokseksi muodostui 18 mg

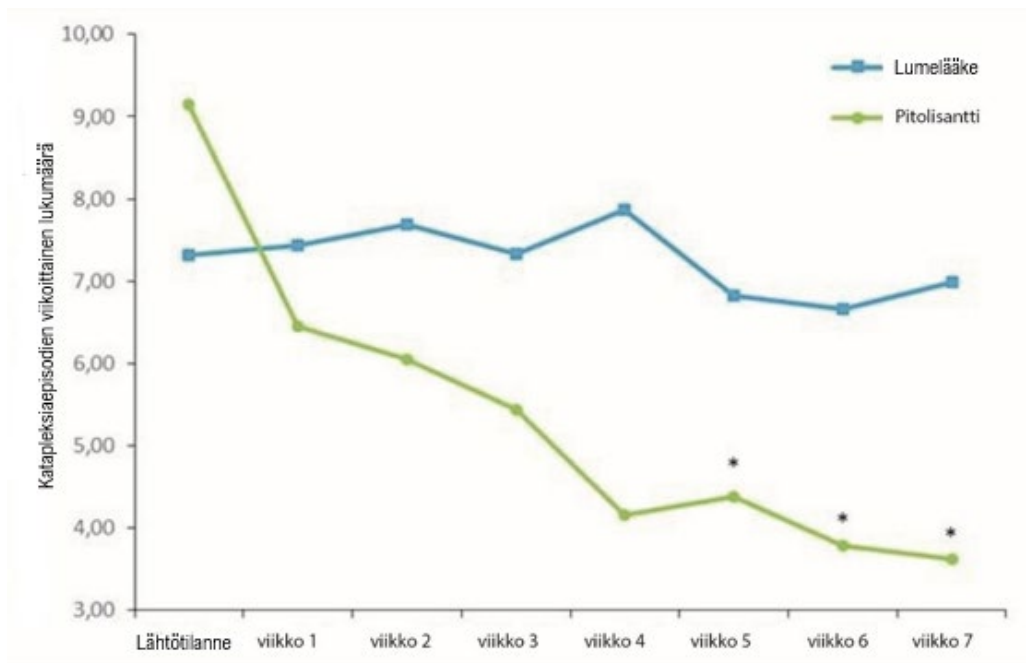
Harmony I -tutkimuksen 36 mg:n sijaan. Tämän merkittävän epätasapainon vuoksi tuloksia analysoitiin sekä tutkimuskeskuksia ryhmitellen että ilman ryhmittelyä. Konservatiivisimman arvion mukaan todettiin, ettei pitolisantin aiheuttama Epworth-uneliaisuuskyselyn pistemäärän pieneneminen ollut merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna (pitolisantti-lumelääke = -1,94;  $p = 0,065$ ). Katapleksiaikohtausten määrää koskevat tulokset annoksella 18 mg kerran vuorokaudessa eivät olleet yhdenmukaiset ensimmäisen pivotaalitutkimuksen (36 mg kerran vuorokaudessa) tuloksiin nähden.

Valveillaoloa ja keskittymiskykyä koskevien objektiivisten testien (MWT ja SART) tulokset paranivat pitolisanttiryhmässä ( $p = 0,009$ ) merkitsevästi verrattuna lumeryhmään ( $p = 0,002$ ), mutta ero modafiniiliryhmään (pitolisantti  $p = 0,713$  ja modafiniili  $p = 0,294$ ) ei ollut merkitsevä.

Harmony CTP -tutkimus oli pitolisantin ja lumelääkkeen vertailua tukeva kaksoissokkoutettu, satunnaistettu rinnakkaisryhmillä tehty tutkimus, joka suunniteltiin varmistamaan pitolisantin teho potilailla, joiden narkolepsiaan liittyi suuri katapleksiaikohtausten esiintyvyys. Tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli katapleksiaikohtausten keskimääräisen viikoittaisen lukumäärän muutos kahden viikon lähtötilanteen ja tutkimuksen lopussa neljän viikon vakaan tutkimusjakson välillä. Tutkimukseen osallistui 105 narkolepsiapotilasta, joilla oli lähtötilanteessa katapleksiaikohtausten suuri viikoittainen esiintyvyys (54:lle annettiin pitolisanttia, 51:lle lumelääkettä). Aloitusannos oli 4,5 mg kerran vuorokaudessa, jota suurennettiin tehon vasteen ja sietokyvyn mukaan yhden viikon väliajoin 9 mg:aan, 18 mg:aan tai 36 mg:aan kerran vuorokaudessa saakka. Suurin osa potilaista (65 %) saavutti annostuksen 36 mg vuorokaudessa.

Ensisijaisen tehon päätetapahtuman, joka oli katapleksiaepisodien viikoittainen lukumäärä (Weekly Rate of Cataplexy episodes, WRC), tulokset olivat pitolisanttia saaneiden ryhmässä merkitsevästi parempia kuin lumehoitoryhmässä ( $p < 0,0001$ ) ja episodit vähenivät lähtötilanteesta progressiivisesti 64 % hoidon päättymiseen mennessä (kuva 2). Katapleksiaepisodien viikoittaisen lukumäärän geometrinen keskiarvo lähtötilanteessa oli lumeryhmässä 7,31 (mediaani = 6,5 [4,5; 12]) ja pitolisanttiryhmissä 9,15 (mediaani = 8,5 [5,5; 15,5]). Vakaan jakson aikana (hoidon loppuun mennessä) katapleksiaepisodien viikoittaisen lukumäärän geometrinen keskiarvo pieneni lumeryhmässä 6,79:ään (mediaani = 6 [3; 15]) ja pitolisanttiryhmissä 3,28:aan (mediaani = 3 [1,3; 6]) niillä potilailla, joilla oli ollut vähintään yksi katapleksiaepiisodi. Pitolisanttiryhmässä havaittu katapleksiaepisodien viikoittainen lukumäärä oli noin puolet lumeryhmän vastaavasta määrästä: pitolisantin vaikutuksen suuruutta lumelääkkeeseen verrattuna kuvastaa esiintyvyyssuhteen arvo rR (pitolisantti/lumelääke),  $rR = 0,512$ ; 95 %:n luottamusväli [0,435–0,603];  $p < 0,0001$ ). Pitolisantin vaikutuksen suuruus lumelääkkeeseen verrattuna perustuu katapleksiaepisodien viikoittaisen lukumäärän malliin, joka perustuu lähtötilanteen havaintoon (baseline observation carried forward, BOCF), jossa tutkimuspaikka katsottiin kiinteäksi vaikutukseksi ja oli 0,581, 95 %:n luottamusväli [0,493–0,686];  $p < 0,0001$ .

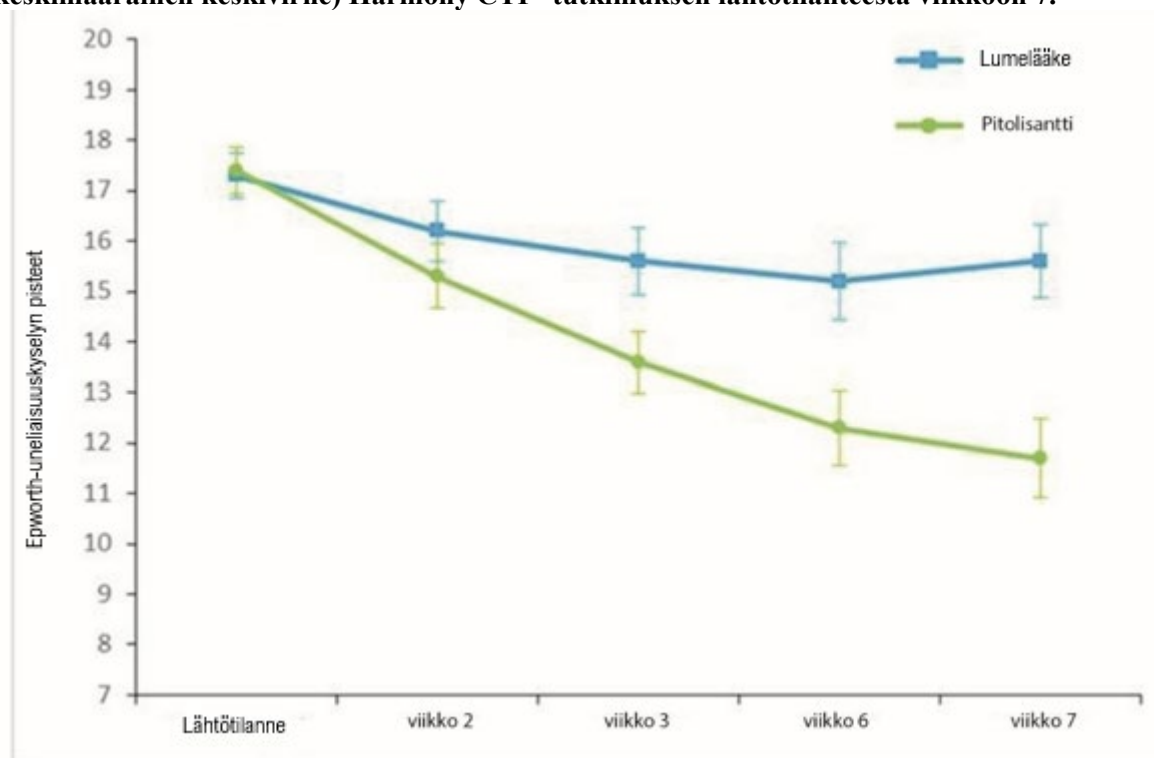
**Kuva 2. Katapleksiaepisodien viikoittaisten lukumäärien muutokset (geometrinen keskiarvo) Harmony CTP -tutkimuksen lähtötilanteesta viikkoon 7.**



\* $p < 0,0001$  vs. lumelääke

Tässä potilasjoukossa arvioitiin pitolisantin tehoa Epworth-uneliaisuuskyselyn pisteiden perusteella myös päiväaikaiseen uneliaisuuteen. Epworth-uneliaisuuskyselyn pisteet olivat pienentyneet lähtötilanteen ja hoidon loppumisen välillä pitolisanttia saaneiden ryhmässä merkitsevästi enemmän kuin lumeryhmässä, sillä havaittu keskimääräinen muutos oli lumeryhmässä  $-1,9 \pm 4,3$  (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) ja pitolisanttia saaneiden ryhmässä  $-5,4 \pm 4,3$ , ( $p < 0,0001$ ) (kuva 3). MWT (Maintenance of Wakefulness Test) -testin tulokset varmistivat tämän vaikutuksen päiväaikaiseen uneliaisuuteen. Suhteiden geometrinen keskiarvo ( $MWT_{Final}/MWT_{Baseline}$ ) oli 1,8 (95 %:n luottamusväli 1,19; 2,71,  $p = 0,005$ ). Pitolisanttiryhmän MWT-arvo oli 80 % suurempi kuin lumeryhmän arvo.

**Kuva 3. Epworth-uneliaisuuskyselyn (Epworth Sleepiness Scale, ESS) muutokset (keskiarvo ± keskimääräinen keskivirhe) Harmony CTP -tutkimuksen lähtötilanteesta viikkoon 7.**



Avoimessa vaiheen III pitkäaikaistutkimuksessa (HARMONY III) arvioitiin pitolisantin pitkäaikaista turvallisuutta yli 12 kuukauden ajan ja jatkotutkimuksessa enintään 5 vuoden ajan potilailla, joilla on narkolepsia (narkolepsia-katapleksia tai narkolepsia ilman katapleksiaa). 12 kuukauden seurantajaksoon otettiin mukaan 102 narkolepsiapotilasta, joilla oli narkolepsia-katapleksia tai narkolepsia ilman katapleksiaa. Ensimmäisen 12 kuukauden jakson ajan mukana oli 68 potilasta. 2 vuoden seurantajakson ajan mukana oli 45 potilasta, 3 vuoden seurantajakson ajan 38 potilasta, 4 vuoden seurantajakson ajan 34 potilasta ja 5 vuoden seurantajakson ajan 14 potilasta. Suurin tutkimuksen aikana saatu annos oli 85 %:lla potilaista 36 mg/vrk. 12 kuukauden hoidon jälkeen päiväaikaisen uneliaisuuden vähenemistä arvioitiin Epworth-uneliaisuuskyselyn pisteiden perusteella ja se oli mukana vielä olevilla potilailla samansuuruista kuin muissa narkolepsiapotilailla tehdyissä tutkimuksissa oli havaittu. Vuoden kuluttua keskimääräiset Epworth-uneliaisuuskyselyn pisteet (keskihajonta) olivat pienentyneet -3,62 (4,63).

12 kuukauden pitolisanttihoiton jälkeen oireiden, kuten tahattoman nukahtelun, unihalvausten, katapleksian ja aistiharhojen, esiintymistiheys on vähentynyt.

Vakavia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei tunnistettu. Havaitut turvallisuutta koskevat tulokset olivat samankaltaisia kuin aikaisemmissa tutkimuksissa on raportoitu annettaessa pitolisanttia 36 mg kerran vuorokaudessa enintään 3 kuukauden ajan.

#### Pediatriiset potilaat

Pitolisanttiannosten enintään 36 mg kerran vuorokaudessa tehoa narkolepsia-katapleksian tai narkolepsian ilman katapleksiaa hoitoon lapsilla (iältään 6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) on tutkittu 8 viikon mittaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa. Siinä oli mukana 110 potilasta (72 potilasta pitolisanttiryhmässä, 38 lumelääkeryhmässä). Anto aloitettiin 4,5 mg:lla kerran vuorokaudessa, ja annosta suurennettiin viikon välein saadun vasteen ja siedettävyyden mukaan 18 mg:aan tai 36 mg:aan kerran vuorokaudessa. Alle 40 kg:n painoisten potilaiden enimmäisannos oli 18 mg. Suurin osa potilaista (60 %) saavutti annoksen 36 mg kerran vuorokaudessa. 35 potilasta (31,8 %) oli iältään 6–11-vuotiaita, ja 75 potilasta (68,2 %) oli iältään 12- < 18-vuotiaita. Pitolisantin tehoa päiväaikaisen uneliaisuuteen ja katapleksiaan arvioitiin käyttämällä ensisijaisena tehon kriteerinä Ullanlinnan narkolepsia-asteikon kokonaispistemäärää, jota arvioitiin muutoksena lähtötilanteesta kaksoissokkojakson loppuun. Estimaatti pienimmän neliösumman keskiarvojen erosta (keskivirhe) [95 %:n luottamusväli] Ullanlinnan narkolepsia-asteikon pistemäärässä hoitoryhmien välillä (pitolisantti miinus lumelääke) oli -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99],  $p = 0,0073$ . Toissijaisia päätapahtumia

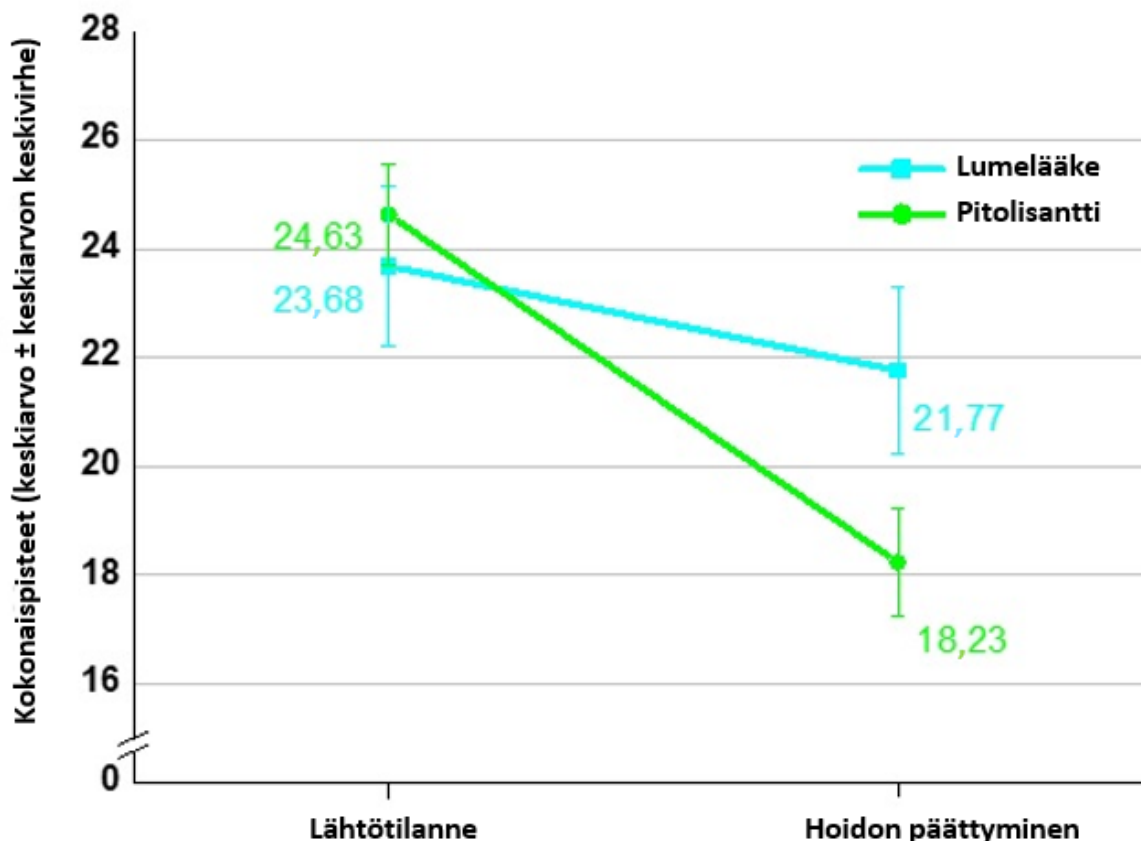
olivat lasten päiväaikaista uneliaisuutta kuvastava asteikko, Ullanlinnan narkolepsia-asteikon katapleksiaa kuvastava ala-asteikko ja katapleksiaikohtausten viikoittainen määrä. Estimaatti pienimmän neliösumman keskiarvojen erosta (keskivirhe) [95 %:n luottamusväli] lasten päiväaikaista uneliaisuutta kuvastavalla asteikolla hoitoryhmien välillä (pitolisantti miinus lumelääke) oli -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31],  $p = 0,0015$ . Tyypin 1 narkolepsiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, jossa tutkimukseen mukaan ottamiseen ei liittynyt vaatimusta katapleksiaikohtausten vähimmäismäärästä ( $N = 61$  pitolisanttiryhmässä;  $N = 29$  lumelääkeryhmässä), estimaatti pienimmän neliösumman keskiarvojen erosta (keskivirhe) [95 %:n luottamusväli] Ullanlinnan narkolepsia-asteikon katapleksiaa kuvastavan ala-asteikon pistemäärässä hoitoryhmien välillä (pitolisantti miinus lumelääke) oli -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24],  $p = 0,0229$ , ja katapleksiaikohtausten viikoittaisten määrien suhde pitolisanttiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä lähtötilanteella korjattuna oli pitolisanttiryhmässä parempi (0,42 [95 %:n luottamusväli: 0,18; 1,01],  $p = 0,0540$ ).

**Taulukko 1 Tehon tulokset 8 viikon hoidon jälkeen vaiheen 3 tutkimuksessa pediatriisilla potilailla**

	Lumelääke (n = 38)	Pitolisantti (n = 72)
<b>Ullanlinnan narkolepsia-asteikko (UNS)</b>		
<i>Kokonaispisteet</i>		
Keskiarvo lähtötilanteessa (keskihajonta)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Keskiarvo hoidon päättyessä (keskihajonta)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) – muutos lähtötilanteesta	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Estimaatti, 95 %:n luottamusväli		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-arvo		0,0073
<b>Lasten päiväaikaista uneliaisuutta kuvastava asteikko</b>		
Keskiarvo lähtötilanteessa (keskihajonta)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Keskiarvo hoidon päättyessä (keskihajonta)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) – muutos lähtötilanteesta	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Estimaatti, 95 %:n luottamusväli		-3,41 (-5,52; -1,31)
p-arvo		0,0015
	<b>Lumelääke (n = 29)</b>	<b>Pitolisantti (n = 61)</b>
<b>Ullanlinnan narkolepsia-asteikon katapleksiaa kuvastava ala-asteikko*</b>		
Keskiarvo lähtötilanteessa (keskihajonta)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Keskiarvo hoidon päättyessä (keskihajonta)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) – muutos lähtötilanteesta	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Estimaatti, 95 %:n luottamusväli		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-arvo		0,0229
<b>Katapleksiaikohtausten viikoittainen määrä*</b>		
Keskiarvo lähtötilanteessa (keskihajonta)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Estimaatti, 95 %:n luottamusväli		0,42 (0,18; 1,01)
p-arvo		0,0540

\*mitattu vain potilailta, joilla on tyypin I narkolepsia

**Kuva 4** Ullanlinnan narkolepsia-asteikon keskimääräisen kokonaispistemäärän (keskiarvo  $\pm$  keskiarvon keskivirhe) muutos lähtötilanteesta hoidon loppuun (täydellinen analyysisarja)



Lähtötilanne = [V1-pisteet (D-14) + V2-pisteet (D0)]/2

Hoidon päättyminen = [V6-pisteet (D49) + V7-pisteet (D56)]/2

## 5.2 Farmakokinetiikka

Terveiden vapaaehtoisten altistumista pitolisantille arvioitiin tutkimuksissa, joihin osallistui yli 200 tutkittavaa. He saivat pitolisanttia enimmillään 216 mg:n kerta-annoksina enintään 28 päivän ajan.

### Imeytyminen

Pitolisantti imeytyy hyvin ja nopeasti. Sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3 tuntia annon jälkeen.

### Jakautuminen

Pitolisantti sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (> 90 %) ja jakautuu lähes tasaisesti veren punasoluihin ja plasmaan.

### Biotransformaatio

Pitolisantin metabolia ihmisillä tunnetaan hyvin. Tärkeät konjugoitumattomat metaboliitit ovat useissa eri kohdissa hydroksyloituneita johdannaisia ja pitolisantin pilkottuja muotoja, jotka johtavat virtsassa ja seerumissa havaittaviin merkittäviin inaktiivisiin karboksyylihappometaboliitteihin. Ne muodostuvat CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien vaikutuksesta. Useita konjugoituneita metaboliitteja on tunnistettu, ja näistä tärkeimpiä (inaktiivisia) ovat pitolisantin happometaboliitin kaksi glysiinikonjugaattia ja monohydroksidesaturoituneen pitolisantin ketonimetaboliitin glukuronidi.



Pitolisantti ja sen tärkeimmät metaboliitit eivät estä maksan mikrosomeissa merkittävästi sytokromien CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4 ja uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasien isomuotojen UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ja UGT2B7 aktiivisuutta pitoisuuksiin 13,3 mikroM saakka, mikä on huomattavasti suurempi pitoisuus kuin hoitoannoksilla saavutettavat pitoisuudet. Pitolisantti on kohtalaisen voimakas CYP2D6:n estäjä ( $IC_{50} = 2,6$  mikroM).

Pitolisantti indusoi CYP3A4:ää, CYP1A2:ta ja CYP2B6:tta *in vitro*. Kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia esiintyy oletettavasti CYP3A4:n ja CYP2B6:n substraattien kanssa ja ekstrapolaation perusteella UGT-entsyymien, CYP2C:n ja P-gp:n substraattien kanssa (ks. kohta 4.5).

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että pitolisantti ei ole ihmisen P-glykoproteiinin eikä rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti eikä estäjä. Pitolisantti ei ole OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti. Pitolisantti ei ole testatuilla pitoisuuksilla OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, MATE1:n tai MATE2K:n merkittävä estäjä. Pitolisantilla on havaittu yli 50 % estävä vaikutus OCT1:een (orgaanisten kationien kuljettajaproteiiniin 1) pitoisuutena 1,33 mikroM. Pitolisantin ekstrapoloitu  $IC_{50}$ -arvo on 0,795 mikroM (ks. kohta 4.5).

### Eliminaatio

Pitolisantin puoliintumisaika plasmassa on 10–12 tuntia. Toistuvassa annostelussa vakaa tila saavutetaan noin 5–6 päivän kuluttua annosta, ja pitoisuus seerumissa suurenee noin 100 %. Yksilöiden välinen vaihtelu on melko suurta, ja joillakin vapaaehtoisilla koehenkilöillä on havaittu poikkeavan korkeita pitoisuuksia (ilman siedettävyyteen liittyviä ongelmia).

Eliminaatio tapahtuu pääosin virtsaan (noin 63 %), inaktiivisena konjugoitumattomana metaboliittina (BP2.951) ja glysiiniin konjugoituneena metaboliittina. 25 % annoksesta poistuu uloshengitysilmassa ja hyvin pieni osa (< 3 %) ulosteeseen, jossa on havaittu vain mitättömän pieniä määriä pitolisanttia tai BP2.951:tä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Pitolisantiannoksen kaksinkertaistuesssa 27 mg:sta 54 mg:aan  $AUC_{0-\infty}$ -arvo suurenee noin 2,3-kertaiseksi.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

68–80-vuotiailla potilailla pitolisantin farmakokinetiikka ei ollut erilainen nuorempiin (18–45-vuotiaisiin) potilaisiin verrattuna. Yli 80-vuotiailla kinetiikka muuttuu hieman, mutta ei kliinisesti oleellisesti. Iäkkäistä on vähän tietoja saatavissa. Tämän vuoksi annostusta pitää säätää potilaan maksan ja munuaisten toiminnan mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (asteet 2–4 kroonisen munuaistaudin kansainvälisessä luokittelussa, ts. kreatiniinipuhdistuma 15–89 ml/min)  $C_{max}$ - ja AUC-arvot suurenevät yleisesti 2,5-kertaisiksi vaikuttamatta puoliintumisaikaan (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavilla potilailla farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä muutoksia terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavilla potilailla AUC-arvo suureni 2,4-kertaiseksi ja puoliintumisaika piteni kaksinkertaiseksi (ks. kohta 4.2). Pitolisantin farmakokinetiikkaa ei ole vielä arvioitu toistuvia annoksia saaneilla maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### *Hitaat CYP2D6-metaboloijat*

Pitolisantille altistuminen oli hitailla CYP2D6-metaboloijilla suurempaa kerta-annoksen jälkeen ja vakaassa tilassa;  $C_{\max}$ - ja  $AUC_{(0-\tau)}$ -arvo olivat ensimmäisenä päivänä noin 2,7-kertaisesti ja 3,2-kertaisesti suurempia ja seitsemäntenä päivänä 2,1-kertaisia ja 2,4-kertaisia. Pitolisantin puoliintumisaika seerumissa oli hitailla CYP2D6-metaboloijilla pitempi kuin nopeilla metaboloijilla.

### *Etninen tausta*

Etnisen taustan vaikutusta pitolisantin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

### *Pediatriset potilaat*

18 mg:n pitolisanttiannosten farmakokinetiikkaa narkolepsiaa sairastavilla lapsilla (iältään 6-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) on tutkittu kerta-annoksia koskeneessa monikeskustutkimuksessa.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä käytettiin ruumiinpainosta riippuvaista mallia; siinä arvioitiin systeemisen pitolisantti-altistuksen 18 mg:n annosten yhteydessä olevan  $C_{\max}$ - ja  $AUC_{0-10h}$ -arvojen perusteella alle 40 kg:n painoisilla lapsilla noin 3-kertainen ja yli 40 kg:n painoisilla nuorilla noin 2-kertainen aikuisten potilaiden altistukseen verrattuna. Annostitus pitää näin ollen aloittaa pienimmällä eli 4,5 mg:n annoksella, ja alle 40 kg:n painoisten lasten annos pitää rajoittaa 18 mg:aan (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kun valmistetta oli annettu 1 kuukauden ajan hiirille, 6 kuukauden ajan rotille ja 9 kuukauden ajan apinoille, suurimmat haitattomat annokset (NOAEL) suun kautta olivat 75 mg/kg/vrk (hiiret), 30 mg/kg/vrk (rotat) ja 12 mg/kg/vrk (apinat), jolloin turvamarginaalit olivat 9, 1 ja 0,4 verrattuna ihmisille annettavasta hoitoannoksesta saatavaan lääkealtistukseen. Rotilla havaittiin huippupitoisuuden ( $T_{\max}$ ) yhteydessä ohimeneviä ja palautuvia kouristusepisodeja, jotka saattavat kuitenkin liittyä tällä lajilla, mutta ei ihmisillä, runsaana esiintyvään metaboliittiin. Apinoilla raportoitiin suurimmilla annoksilla ohimeneviä keskushermostoon liittyviä kliinisiä oireita, mukaan lukien oksentelua, vapinaa ja kouristuksia. Apinoilla ei havaittu suurimmilla annoksilla histopatologisia muutoksia. Rotilla ilmeni joissakin elimissä (maksat, pohjukaissuoli, kateenkorva, lisämunuaisten ja keuhkot) vähäisiä histopatologisia muutoksia.

Pitolisantti ei ollut genotoksinen eikä karsinogeeninen.

Pitolisantilla havaittiin teratogeeninen vaikutus emolle toksisilla annoksilla (teratogeenisuuden turvamarginaalit rotilla ja kaniineilla < 1). Suuret pitolisanttiannokset aiheuttivat morfologisia poikkeavuuksia siittiöihin ja vähensivät niiden liikkuvuutta ilman merkittäviä vaikutuksia urosrottien hedelmällisyysindekseihin. Naarasrotilla ne pienensivät elävien hedelmöityneiden munasolujen prosenttiosuutta ja lisäsivät implantaation jälkeisten keskenmenojen määrää (turvamarginaali = 1). Pitolisantti hidasti syntymänjälkeistä kehitystä (turvamarginaali = 1).

Pitolisantin / pitolisantin metaboliittien on havaittu läpäisevän eläinten istukkaeseen.

Rotilla tehdyissä nuoruusiän toksisuustutkimuksissa suurten pitolisanttiannosten havaittiin aiheuttavan annosriippuvaista kuolleisuutta ja kouristusepisodeja, jotka saattoivat kuitenkin liittyä rotilla, mutta ei ihmisillä, runsaasti esiintyvään metaboliittiin.

Terapeuttisia pitoisuuksia suuremmalla  $IC_{50}$ -arvolla pitolisantti salpasi hERG-kanavan ja aiheutti koirille vähäistä QTc-ajan pidentymistä.

Lääkeriippuvuuden ja lääkkeen väärinkäytön todennäköisyyttä tutkittiin prekliinisissä tutkimuksissa hiirillä, apinoilla ja rotilla. Sietokykyä, riippuvuutta ja itseannostelua koskevien tutkimusten perusteella ei kuitenkaan voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen  
Krospovidoni tyyppi A  
Talkki  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Tabletin päällyste

Poly(vinyylialkoholi)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3350  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

#### Wakix 4,5 mg tabletti

3 vuotta

#### Wakix 18 mg tabletti

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Suurtiheyspolyeteenipurkki (HDPE), jossa turvasinetillinen ja lapsiturvallinen polypropeenikierrekorkki, johon on kiinnitetty kuivausainetta (silikageeliä).

Purkissa 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

#### Wakix 4,5 mg

Saatavana pakkauksina, jotka sisältävät yhden 30 tabletin purkin.

#### Wakix 18 mg

Saatavana pakkauksina, jotka sisältävät yhden 30 tabletin purkin tai yhden 90 tabletin purkin, tai kerrannaispakkauksina, jotka sisältävät 90 tablettia (kolme 30 tabletin purkkia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31/03/2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17/12/2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

#### Wakix 18 mg

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

#### Wakix 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Ranska

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

### **• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen valmisteen turvallisuutta koskeva havainnoiva monikeskustutkimus, jossa dokumentoidaan Wakix-valmisteen käyttöä ja kerätään tietoa Wakix-valmisteen turvallisuudesta tavanomaisessa hoidossa.	Loppuraportti: 3. vuosineljännes 2025

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pitolisantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,45 mg:aa pitolisanttia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1068/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Wakix 4,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pitolisantti  
suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

30 tablettia

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULOMPI PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pitolisantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg:aa pitolisanttia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1068/002      30 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/15/1068/004      90 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

Wakix 18 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**90 TABLETIN KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 x 30) SISEMPI PAHVIKOTELO – ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pitolisantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg:aa pitolisanttia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

30 kalvopäällysteistä tablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä yksittäin.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1068/003      90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Wakix 18 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPINÄKYVÄÄN FOLIOON PAKATUN 90 TABLETIN KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 x 30) ULOMMAISEN PAKKAUSKÄÄREEN ETIKETTI – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pitolisantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg:aa pitolisanttia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kerrannaispakkaus: 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia)

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1068/003 90 kalvopäällysteistä tablettia (kolme 30 tabletin purkkia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Wakix 18 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit  
pitolisantti  
suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

30 tablettia  
90 tablettia

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Wakix 4,5 mg kalvopäällysteiset tabletit Wakix 18 mg kalvopäällysteiset tabletit pitolisantti**

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

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

### **1. Mitä Wakix on ja mihin sitä käytetään**

Wakix-valmisteen vaikuttava aine on pitolisantti. Se on lääke, jota käytetään aikuisten, nuorten ja yli 6-vuotiaiden lasten narkolepsia-katapleksian ja narkolepsian ilman katapleksiaa hoitoon.

Narkolepsia on sairaus, joka aiheuttaa päiväaikaista uneliaisuutta ja äkillistä nukahtelua epätavallisissa tilanteissa (nukahtelukohtauksia). Katapleksia tarkoittaa äkillisen tunnereaktion (esim. raivo, pelko, ilo, nauru tai yllättyminen) aiheuttamaa äkillistä lihasheikkoutta tai halvausta, johon ei liity tajunnanmenetystä.

Lääkkeen vaikuttava aine pitolisantti kiinnittyy aivojen soluissa vireystilan säätelyyn osallistuviin reseptoreihin. Tämä vähentää päiväaikaista uneliaisuutta ja katapleksiaa ja tukee valveillaoloa.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Wakix-valmistetta**

**Älä ota Wakix-valmistetta**

- jos olet allerginen pitolisantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea-asteisia maksaongelmia, sillä pitolisantti hajoaa tavallisesti maksassa ja jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt vaikea-asteisesti, sitä saattaa kertyä elimistöön suuria määriä
- jos imetät.

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Wakix-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on joskus ollut ahdistuneisuutta tai masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatuksia
- jos sinulla on maksa- tai munuaisongelmia, sillä annosta voi olla tarpeen muuttaa
- jos sinulla on mahahaava tai käytät lääkkeitä, kuten tulehdusta vähentäviä lääkkeitä, jotka voivat ärsyttää mahalaukkua, sillä Wakix-valmisteen käytössä on raportoitu mahavaivoja
- jos olet erittäin ylipainoinen tai alipainoinen, koska paino saattaa muuttua (nousta tai laskea) Wakix-hoidon aikana
- jos sinulla on sydänongelmia; kun käytät Wakix-valmistetta, lääkärin on tutkittava sydämesi säännöllisesti
- jos sairastat vaikea-asteista epilepsiaa.

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

Lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle on kerrottava myös seuraavista:

Joillakin henkilöillä, joilla on ollut psyykkisiä häiriöitä, on raportoitu itsemurha-ajatuksia tämän lääkkeen käytön aikana. Kerro lääkärille heti, jos huomaat masennuksen oireita tai itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4). Voit pyytää myös perheenjäsentä tai läheistä ystävää tarkkailemaan sinulla viitteitä masennuksesta tai muista muutoksista käyttäytymisessäsi.

## Lapset

Alle 6-vuotiaiden lasten ei pidä käyttää Wakix-valmistetta.

## Muut lääkevalmisteet ja Wakix

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Wakix voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutuksia, ja muut lääkkeet voivat muuttaa Wakix-valmisteen vaikutuksia. Lääkärin saattaa olla tarpeen muuttaa annostasi.

Sinun pitää noudattaa erityistä varovaisuutta, jos käytät Wakix-valmistetta yhdessä tiettyjen masennuslääkkeiden (esim. imipramiini, klomipramiini ja mirtatsapiini) tai joidenkin allergialääkkeiden (antihistamiinit, esim. feniramiinimaleaatti, kloorifeniramiini, difenhydramiini, prometatsiini, mepyramiini ja doksylamiini) kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä: rifampisiinia (antibiootti), fenytoiinia, karbamatsepiinia ja fenobarbitaalia (käytetään pääasiassa kouristuskohtausten hillitsemiseen), kinidiiniä, digoksiinia (sydämen rytmihäiriölääkkeitä), paroksetiinia, fluoksetiinia, venlafaksiinia, duloksetiinia (masennuslääkkeitä), mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, kasvirohdosvalmiste masennuksen hoitoon), bupropionia (lääke masennuksen hoitoon tai tupakoinnista vieroittamiseen), sinakalseettia (lääke lisäkilpirauhasen sairauksien hoitoon), terbinafiinia (lääke sieni-infektioiden hoitoon), metformiinia, repaglinidia (diabeteslääkkeitä), dosetakselia, irinotekaani (syöpälääkkeitä), sisapridia (lääke refluksitaudin hoitoon), pimotsidia (lääke tiettyjen mielenterveyshäiriöiden hoitoon), halofantriinia (malarialääke), efavirensia (viruslääke HIV-infektion hoitoon), morfiinia, parasetamolia (kipulääkkeitä), dabigatraania (lääke verisuonisairauksien hoitoon), varfariinia (lääke sydänsairauksien hoitoon), probenesidiä (lääke kihdin ja kihdin aiheuttaman niveltulehduksen hoitoon). Pitolisanttia voidaan käyttää yhdessä modafiniilin tai natriumoksibaatin kanssa.

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

## **Raskaus ja imetys**

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

### Raskaus

Wakix-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri ole määrännyt toisin. Wakix-valmisteen raskaudenaikaisen käytön riskeistä ei ole riittävästi tietoa. Jos olet nainen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Wakix-hoidon aikana ja vähintään 21 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Koska Wakix saattaa heikentää hormonaalisen ehkäisyn tehoa, on käytettävä jotakin muuta tehokasta ehkäisy menetelmää.

### Imetys

Wakix erittyy eläinten maitoon. Wakix-hoitoa saavien potilaiden on lopetettava imetys.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

## **3. Miten Wakix-valmistetta otetaan**

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

### Aikuiset

Hoito aloitetaan yleensä kerran päivässä otettavalla 9 mg:n vuorokausiannoksella, jota suurennetaan kolmen viikon aikana sopivimpaan annokseen. Lääkäri voi milloin tahansa hoidon aikana suurentaa tai pienentää annosta sen perusteella, miten hyvin lääke tehoaa ja miten hyvin siedät sitä.

Lääkkeen vaikutuksen havaitsemiseen voi kulua muutamia päiviä. Lääkkeen täysi hyöty havaitaan yleensä muutaman viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

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

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

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

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

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

### Nuoret ja yli 6-vuotiaat lapset

Hoito aloitetaan yleensä annoksella 4,5 mg kerran päivässä, jota suurennetaan kolmen–neljän viikon aikana asteittain potilaalle parhaiten sopivaan annokseen (ks. edellä).

Jos painosi on alle 40 kg, et saa ottaa enempää kuin 18 mg päivässä.

Ota Wakix suun kautta kerran päivässä aamuisin aamiaisen yhteydessä.

Älä ota Wakix-valmistetta iltapäivällä, sillä se saattaa aiheuttaa univaikeuksia.

## **Jos otat enemmän Wakix-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liian monta Wakix-tablettia, ota yhteyttä lähimmän sairaalan ensiapuun tai kerro välittömästi asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Sinulle voi ilmaantua päänsärkyä, mahakipua, pahoinvointia tai ärtymistä. Sinulla saattaa olla myös univaikeuksia. Ota tämä pakkausseloste ja kaikki jäljellä olevat tabletit mukaasi.

## **Jos unohtat ottaa Wakix-valmistetta**

Jos unohtat ottaa lääkkeesi, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

## **Jos lopetat Wakix-valmisteen oton**

Jatka Wakix-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Älä lopeta Wakix-valmisteen käyttöä äkillisesti itse.

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

**Yleiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- univaikeudet, ahdistuneisuuden tunne, ärtyneisyyden tunne, masentuneisuus, nukkumisvaikeudet
- päänsärky, pyörrytyksen tunne (vertigo), tasapainovaikeudet, vapina
- pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt
- väsymys (uupumus).

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä yhdellä henkilöllä sadasta):

- hikoilu
- ruokahalun väheneminen tai lisääntyminen
- turvotus
- säpsähtely, hermostuneisuus, näkö- tai kuuloharhat
- tunnetilan muutokset
- epänormaalit unet
- jännittyneisyys
- nukahtamisvaikeudet nukkumaan mennessä, heräily keskellä yötä tai varhain aamulla, katkonainen uni, liikaunisuus, uneliaisuus
- välinpitämättömyys ja tunneköyhyys
- painajaiset
- rauhattomuus ja kyvyttömyys pysyä paikallaan
- paniikkireaktiot
- itsemurha-ajatukset
- muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen halukkuus
- äkillinen ja ohimenevä lihasheikkous, hallitsemattomat lihasspasmit tai toisen jalan liikkeet
- keskittymiskyvyn häiriöt
- migreeni
- epilepsia
- heikotus
- liikehäiriöt, kehon hidasliikkeisyys
- kihelmöinti, kutinan tunne, pistely tai polttava tunne iholla
- äkilliset ja ennakoimattomat liikuntakyvyn ja liikuntakyvyttömyyden vaiheet
- huteruus
- heikentynyt näöntarkkuus, silmäluomen poikkeava supistuminen tai nykiminen
- korvien soiminen
- poikkeavat sydämen lyönnit tai hidas tai nopea sydämen syke, kohonnut tai alentunut verenpaine, kuumat aallot
- haukottelu



- suun kuivuminen
- ripuli, vatsakivut, epämukavuuden tunne tai kipu vatsassa, ummetus, närästys, epämukavuuden tunne tai kipu mahassa, mahatulehdus (gastriitti), maha-suolikanavan liikahappoisuus
- kutina, kasvojen ihosairaus ja siihen liittyvä poskien ja nenän poikkeava punoitus, runsas hikoilu
- nivelkipu, selkäkipu, lihasjäykkyys, lihasheikkous, kipu lihaksissa tai luustossa, kipu varpaissa ja sormissa
- virtsaamishäiriöt
- epäsäännöllinen verenvuoto kohdusta
- voimattomuus tai voimakas väsymys, kipu rintakehässä, huonovointisuus, turvotus
- painonnousu, painonlasku, sydämen poikkeavat EKG-löydökset, poikkeavat maksan toimintaa kuvaavat veriarvot.

**Harvinaiset haittavaikutukset** (saattavat esiintyä yhdellä henkilöllä tuhannesta):

- ruokahaluttomuus tai ruokahalun lisääntyminen
- poikkeava käyttäytyminen, sekavuustila, alakuloisuus, ärsyyntyvyys, henkinen epämukavuuden tunne, nukkuessa koetut näkö-, kuulo- ja tuntoaistien harhat
- tajunnanmenetyt, jännityspäänsärky, muistihäiriöt, huono unen laatu
- vatsavaivat, nielemisvaikeudet ja -kivut, ilmavaivat, ruoansulatuskanvan tulehdukset
- ihotulehdukset, poikkeavan suuri herkkyys auringonvalolle
- niskakipu, kipu rintakehässä
- keskenmeno
- kipu, yöhikoilu, paineen tunne
- suuri kreatiinifosfokinaasientsyymien pitoisuus veressä, poikkeava fyysinen yleiskunto, muutokset sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä).

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Wakix-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Wakix sisältää**

Vaikuttava aine on pitolisantti.

Wakix 4,5 mg tabletti

Kukin tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 4,45 mg:aa pitolisanttia.

### Wakix 18 mg tabletti

Kukin tabletti sisältää pitolisanttihydrokloridia määrän, joka vastaa 17,8 mg:aa pitolisanttia.

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni tyyppi A, talkki, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

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

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

Wakix-tabletteja on saatavana purkkeina, jotka sisältävät 30 tai 90 tablettia.

Wakix 4,5 mg: Saatavana pakkauksina, jotka sisältävät yhden 30 tabletin purkin.

Wakix 18 mg: Saatavana pakkauksina, jotka sisältävät yhden 30 tabletin purkin tai jotka sisältävät yhden 90 tabletin purkin, tai kerrannaispakkauksina, jotka sisältävät 90 tablettia (kolme 30 tabletin purkkia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Ranska

### **Valmistaja**

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

GTS Solution  
+40 21 528 02 92  
[info@gotosolution.com](mailto:info@gotosolution.com)

#### **Lietuva**

UAB Norameda  
+370 5 2306499  
[info@norameda.com](mailto:info@norameda.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

BIOXA Therapeutics (Czech) s.r.o.

+420 606 501 778

[info@bioxa.cz](mailto:info@bioxa.cz)**Danmark**Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.

+46 (0)10 33 50 800

[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)**Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

[info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)**Eesti**

UAB Norameda Eesti filiaal

+372 514 2118

[info@norameda.com](mailto:info@norameda.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**

Lenis farmacevtika d.o.o.

+386 1 23 50 700

[info@lenis.si](mailto:info@lenis.si)**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

**Magyarország**

UAB Norameda

+370 5 2306499

[info@norameda.com](mailto:info@norameda.com)**Malta**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

[contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)**Nederland**

Bioprojet Benelux N.V.

088 34 34 100

[info@bioprojet.nl](mailto:info@bioprojet.nl)**Norge**Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.

+46 (0)10 33 50 800

[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)**Österreich**

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

[info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)**Polska**

Norameda Polska Sp. z o.o.

+48 504 278 778

[info.pl@norameda.com](mailto:info.pl@norameda.com)**Portugal**

Ferrer Portugal, S.A

00351 214 449 600

[geral-pt@ferrer.com](mailto:geral-pt@ferrer.com)**România**

GTS Solution

+40 21 528 02 92

[info@gotosolution.com](mailto:info@gotosolution.com)**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o.

+386 1 23 50 700

[info@lenis.si](mailto:info@lenis.si)**Slovenská republika**

BIOXA Therapeutics s.r.o.

+421 907 927 010

[info@bioxa.sk](mailto:info@bioxa.sk)**Suomi/Finland**Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.

[info@bioprojet.it](mailto:info@bioprojet.it)

+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland  
B.V.  
+46 (0)10 33 50 800  
[contact@zambongroup.com](mailto:contact@zambongroup.com)

**Latvija**

Norameda pārstāvniecība  
+371 29272107  
[info@norameda.com](mailto:info@norameda.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.