

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Wakix 4,5 mg apvalkotās tabletes

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Wakix 4,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 4,45 mg pitolizanta (*Pitolisant*).

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 17,8 mg pitolizanta (*Pitolisant*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes (tablete)

Wakix 4,5 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas 3,7 mm diametra apvalkotās tabletes ar marķējumu “5” vienā pusē.

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas 7,5 mm diametra apvalkotās tabletes ar marķējumu “20” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Wakix ir indicētas narkolepsijas ar katapleksiju vai bez tās ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 6 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt ārsts, kam ir pieredze miega traucējumu ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Atkarībā no konkrētā pacienta atbildes reakcijas un individuālās panesamības jālieto mazākā efektīvā Wakix deva saskaņā ar devas paaugstināšanas shēmu, nepārsniedzot devu 36 mg dienā:

- 1. nedēļa: sākuma deva 9 mg (divas 4,5 mg tabletes) dienā;
- 2. nedēļa: devu var paaugstināt līdz 18 mg (viena 18 mg tablete) dienā vai samazināt līdz 4,5 mg (viena 4,5 mg tablete) dienā;
- 3. nedēļa: devu var paaugstināt līdz 36 mg (divas 18 mg tabletes) dienā.

Devu jebkurā laikā var samazināt (līdz 4,5 mg/dienā) vai paaugstināt (līdz 36 mg/dienā) pēc ārsta ieskatiem un atkarībā no pacienta atbildes reakcijas.

Kopējā dienas deva jālieto kā atsevišķa deva no rīta brokastu laikā.

Efektivitātes nodrošināšana

Ilgstošas terapijas efektivitātes dati ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu), tādēļ ārstēšanas nepārtrauktā efektivitāte ir regulāri jānovērtē ārstam.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Par gados vecākiem pacientiem ir pieejams maz informācijas. Tādēļ deva ir jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta nieru un aknu stāvokli.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem maksimālajai dienas devai jābūt 18 mg.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) divas nedēļas pēc terapijas uzsākšanas dienas devu var paaugstināt, nepārsniedzot maksimālo devu 18 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pitolizants ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Atkarībā no pacienta individuālās atbildes reakcijas un panesamības jālieto Wakix optimālā deva saskaņā ar devas paaugstināšanas shēmu, nepārsniedzot devu 36 mg dienā (18 mg dienā bērniem, kuru svars ir mazāks par 40 kg).

- 1. nedēļa: sākuma deva 4,5 mg (viena 4,5 mg tablete) dienā;
- 2. nedēļa: devu var paaugstināt līdz 9 mg (divas 4,5 mg tabletes) dienā;
- 3. nedēļa: devu var paaugstināt līdz 18 mg (viena 18 mg tablete) dienā;
- 4. nedēļa: bērniem, kuri sver 40 kg un vairāk, devu var palielināt līdz 36 mg (divas 18 mg tabletes) dienā.

Devu jebkurā laikā var samazināt (līdz 4,5 mg dienā) vai palielināt (līdz 36 mg dienā bērniem, kuri sver 40 kg un vairāk, vai 18 mg dienā bērniem, kuri sver mazāks par 40 kg) saskaņā ar ārsta vērtējumu un pacienta atbildes reakciju.

Kopējā dienas deva jālieto kā atsevišķa deva no rīta brokastu laikā.

Vāji metabolizētāji

Salīdzinot ar CYP2D6 spēcīgiem metabolizētājiem, CYP2D6 vājos metabolizētājos tika novērota spēcīgāka sistēmiskā iedarbība (pat trīskārtīga). Devas palielināšanas shēmā, palielinot devu, šī spēcīgākā iedarbība jāņem vērā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām

Smagi aknu darbības traucējumi (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Psihiskie traucējumi

Lietojot pitolizantu pacientiem ar psihiskiem traucējumiem, piemēram, smagas pakāpes trauksmi vai depresiju, ko pavadā pašnāvības tieksmes risks, jāievēro piesardzība. Ir ziņots par pašnāvības domām ar pitolizantu ārstētiem pacientiem, kuriem slimības vēsturē ir psihiskas slimības.

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Lietojot pitolizantu pacientiem ar vai nu nieru darbības traucējumiem, vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jāievēro piesardzība, kā arī dozēšanas režīms jāpielāgo atbilstoši informācijai 4.2. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Saistībā ar pitolizanta lietošanu ir saņemti ziņojumi par kuņģa-zarnu trakta traucējumu reakcijām, tāpēc jāievēro piesardzība, lietojot to pacientiem ar kuņģa skābes līmeni saistītiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem vai lietojot kopā ar tādiem līdzekļiem, kas izraisa kuņģa kairinājumu, piemēram, kortikosteroīdi vai NSAID (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Uztures traucējumi

Lietojot pitolizantu pacientiem ar smagu aptaukošanos vai anoreksiju, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja tiek konstatētas būtiskas ķermeņa masas izmaiņas, ārstam terapija jāpārvērtē.

Sirds funkcijas traucējumi

Divos īpašos QT intervāla pētījumos supratherapeitisku pitolizanta devu (3–6 reizes augstāka par terapeitisko devu, kas ir 108–216 mg) lietošana izraisīja tikai nelielu vai vidēju QTc intervāla pagarināšanos (10–13 ms). Klīniskajos pētījumos, lietojot terapeitiskas pitolizanta devas, netika konstatētas īpašas sirds funkcijas drošuma riska pazīmes. Tomēr pacienti ar sirds slimību, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, palielina ar repolarizāciju saistītu slimību risku vai ievērojami paaugstina pitolizanta C_{max} un AUC attiecību (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai pacienti ar smagiem nieru vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu) ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Epilepsija

Krampji tika konstatēti, lietojot lielas devas dzīvnieku modeļiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos par vienu epilepsijas pasliktināšanās gadījumu tika ziņots vienam pacientam ar epilepsiju. Piesardzība jāievēro pacientiem ar smagu epilepsiju.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 21 dienu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (ņemot vērā pitolizanta/metabolītu pusperiodu) ir jālieto iedarbīgs kontracepcijas līdzeklis. Pitolizants var pasliktināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ sievietēm, kuras lieto hormonālu kontracepcijas līdzekli, ir jālieto papildu iedarbīga kontracepcijas metode (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbība

Pitolizantu nav ieteicams lietot kopā ar CYP3A4 substrātiem un kam pastāv šaurs terapeitiskās darbības platums (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atgriezeniska iedarbība

Klīniskajos pētījumos netika ziņots par atgriezenisku iedarbību. Tomēr, pārtraucot terapiju, ir jāveic pacienta novērošana.

Zāļu ļaunprātīga lietošana

Saskaņā ar klīniskajiem datiem pitolizantam nav ļaunprātīgas lietošanas potenciāla vai arī tas ir zems (īpašs pētījums par cilvēku veiktas ļaunprātīgas lietošanas potenciālu, izmantojot devas no 36 līdz 216 mg pieaugušajiem, un ar ļaunprātīgu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas 3. fāzes pētījumos).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Antidepresanti

Tricikliskie vai tetracikliskie antidepresanti (piemēram, imipramīns, klomipramīns, mirtazapīns) var ietekmēt pitolizanta iedarbību, jo tie uzrāda histamīna H1 receptora antagonistu aktivitāti un, iespējams, atceļ terapijas atbrīvotā endogēnā histamīna iedarbību smadzenēs.

Antihistamīni

Antihistamīni (H1 receptora antagonisti), kas šķērso hematoencefālisko barjeru (piemēram, feniramīna maleāts, hlorfeniramīns, difenhidramīns, prometazīns, mepiramīns, doksilamīns), var ietekmēt pitolizanta iedarbību.

Vielas, kas pagarina QT intervālu vai palielina ar repolarizāciju saistītu slimību risku

Ja pitolizants tiek lietots vienlaicīgi ar citām zālēm, pacients ir uzmanīgi jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Zāles, kas ietekmē pitolizanta metabolismu

- Enzīmu inducētāji

Vairākkārtīgas pitolizanta devas lietošana kopā ar rifampicīnu nozīmīgi samazina pitolizanta vidējo C_{max} un AUC attiecību attiecīgi aptuveni par 39 % un 50 %. Tāpēc, lietojot pitolizantu kopā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu), jāievēro piesardzība. Lietojot pitolizantu vienlaicīgi ar asinszāli (*Hypericum Perforatum*), kurai piemīt spēcīga CYP3A4 inducējoša iedarbība, jāievēro piesardzība. Abu aktīvo vielu kombinēšanas gadījumā jānodrošina klīniska novērošana un arī devas pielāgošana vienlaicīgas lietošanas laikā, kā arī vienu nedēļu pēc induktoru terapijas.

Klīniskā vairāku devu pētījumā pitolizantu lietojot kombinācijā ar probenecīdu, pitolizanta AUC samazinājās par aptuveni 34%.

- CYP2D6 inhibitori

Vienlaicīga pitolizanta un paroksetīna lietošana nozīmīgi paaugstina pitolizanta vidējo C_{max} un AUC_{0-72h} attiecību attiecīgi apmēram par 47 % un 105 %. Ņemot vērā pitolizanta iedarbības divkāršo paaugstināšanos, ko izraisa tā vienlaicīga lietošana ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, paroksetīnu, fluoksetīnu, venlafaksīnu, duloksetīnu, bupropionu, hinidīnu, terbinafinu, cinakalcetu), jāievēro piesardzība. Vienlaicīgas lietošanas laikā var apsvērt iespēju pielāgot devu.

Zāles, kuru metabolismu var ietekmēt pitolizants

- CYP3A4 un CYP2B6 substrāti

Balstoties uz *in vitro* iegūtiem datiem, pitolizants un tā galvenie metabolīti var inducēt CYP3A4 un CYP2B6 terapeitiskās koncentrācijās un ekstrapolācijas ceļā — CYP2C, UGT un P-gp. Klīniskie dati par šīs mijiedarbības palielināšanos nav pieejami. Tādēļ, ja pastāv šaurs terapeitiskās darbības platums, jāizvairās no vienlaicīgas pitolizantu un CYP3A4 substrātu (piemēram, imūnsupresantu, docetakselu, kināzes inhibitoru, cisapridu, pimoziādu, halofantrīnu) lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot kopā ar citiem CYP3A4, CYP2B6 (piemēram, efavirenzs, bupropions), CYP2C (piemēram, repaglinīds, fenitoīns, varfarīns), P-gp (piemēram, dabigatrāns, digoksīns) un UGT (piemēram, morfīns, paracetamols, irinotekāns) substrātiem, jāievēro piesardzība un klīniski jānovēro to iedarbība.

Perorālos kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot vienlaicīgi ar pitolizantu, tādēļ jāizvēlas cita droša kontracepcijas metode.

- OCT1 substrāti

Pitolizants uzrāda OCT1 (organisko katjonu 1. transportiera) nomākšanu vairāk par 50 % ar 1,33 μM, kur pitolizanta ekstrapolēts IC₅₀ ir 0,795 μM.

Arī tad, ja šīs iedarbības klīniskais nozīmīgums nav pierādīts, lietojot pitolizantu kopā ar OCT1 substrātu (piemēram, metformīnu (biguanīdiem)), jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pitolizants kombinācijā ar modafinilu vai nātrija oksibātu, ko parasti lieto narkolepsijas ārstēšanai, tika izvērtēts veseliem brīvprātīgajiem terapeitiskās devās. Lietojot kombinācijā ar modafinilu vai nātrija oksibātu, netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 21 dienu pēc ārstēšanas pārtraukšanas (ņemot vērā pitolizanta/metabolītu pusperiodu) ir jālieto iedarbīgs kontracepcijas līdzeklis. Pitolizants/metabolīti var pasliktināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ sievietēm, kuras lieto hormonālu kontracepcijas līdzekli, ir jālieto cita efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par pitolizanta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami, vai tie ir pieejami nepietiekamā apjomā. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju, tostarp teratogēna ietekme. Pētījumos ar žurkām konstatēja, ka pitolizants/metabolīts šķērso placentu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pitolizantu nav ieteicams lietot grūtniecēm, ja vien sagaidāmā labvēlīgā iedarbība mātei nav lielāka par iespējamo risku bērnam.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta pitolizanta/metabolīta izdalīšanās mātes pienā. Tādēļ, ja pacients tiek ārstēts ar pitolizantu, barošana ar krūti ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta spermas parametru ietekme, kas vīriešiem būtiski neietekmēja reproduktīvās spējas un sievietēm nesamazināja dzīvu augļu skaita procentuālo vērtību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pitolizants maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacienti ar patoloģisku miegainības līmeni, kas lieto pitolizantu, jābrīdina, ka viņu nomoda stāvoklis var neatgriezties normālā līmenī. Pacientiem ar pārmērīgu miegainību dienas laikā, tostarp pacientiem, kas lieto pitolizantu, bieži jāatkārto viņu miegainības līmeņa novērtēšana, un attiecīgajā gadījumā viņiem jāiesaka izvairīties no transportlīdzekļa vadīšanas vai iesaistīšanās jebkādas citās potenciāli bīstamās aktivitātēs.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Nevēlamās blakusparādības, par kurām saistībā ar pitolizanta lietošanu pieaugušajiem pacientiem ziņots visbiežāk, ir šādas: bezmiegs (8,4 %), galvassāpes (7,7 %), slikta dūša (4,8 %), trauksme (2,1 %), uzbudināmība (1,8 %), reibonis (1,4 %), depresija (1,3 %), trīce (1,2 %), miega traucējumi (1,1 %), nogurums (1,1 %), vemšana (1,0 %), vestibulārs reibonis (*vertigo*) (1,0 %), dispepsija (1,0 %), ķermeņa masas samazināšanās (0,9 %), sāpes vēdera augšdaļā (0,9 %). Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir anormāla ķermeņa masas samazināšanās (0,09 %) un spontānais aborts (0,09 %).

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas konstatētas saistībā ar pitolizanta lietošanu narkolepsijas un citām indikācijām, minētas tālāk saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc sistēmas orgānu grupas un sastopamības biežuma pēc šādas klasifikācijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$); katrā biežuma grupā blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības pakāpes samazinājuma secībā.

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba Palielināta ēstgriba Šķidrums aizture	Anoreksija Hiperfāģija Ēstgribas traucējumi
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs Trauksme Uzbudināmība Depresija Miega traucējumi	Uzbudinājums Halucinācijas Redzes un dzirdes halucinācijas Nestabilitāte Neparasti sapņi Disomnija Bezmiegs nakts vidū Sākotnējs bezmiegs Bezmiegs terminālā stadijā Nervozitāte spriedze; Apātija Nakts murgi Nemiers Panikas lēkmes	Neierasta uzvedība Apjukuma stāvoklis Nomākts noskaņojums Uzbudinājums Uzmācīgas domas Disforija Hipnopompiskas halucinācijas Depresijas simptomi Hipnagoģiskas halucinācijas Nieru darbības traucējumi

		Samazināts libido Palielināts libido Pašnāvības domas	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Reibonis Trīce	Diskinēzija Līdzsvara traucējumi Katapleksija Uzmanības traucējumi Distonija Ieslēgšanās-izslēgšanās ("on-off") fenomens Pastiprināta miegainība Migrēna Psihomotorā aktivitāte Nemierīgo kāju sindroms Miegainība epilepsija; Bradikinēzija Parestēzija	Apziņas zudums Tenzijas (saspringuma) tipa galvassāpes Atmiņas traucējumi Slikta miega kvalitāte
Redzes traucējumi		Pazemināts redzes asums Blefarospazma	
Ausu un labirinta bojājumi	Vestibulārais reibonis (vertigo)	Troksnis ausīs	
Sirds funkcijas traucējumi		Ekstrasistoles Bradikardija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija Hipotensija Karstuma viļņi	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Žāvas	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nelabums Vemšana Dispepsija	Mutes sausums Vēdera sāpes Caureja Diskomforta sajūta vēderā Sāpes vēdera augšdaļā Aizcietējums Gastroezofagālā atvīlņa slimība	Vēdera pūšanās Disfāģija Gāzu uzkrāšanās Odinofāģija Enterokolīts

		Gastrīts Sāpes kuņģa-zarnu traktā Pārmērīga skābes ražošana Parestēzija mutes apvidū Nepatīkama sajūta kuņģī	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Eritēma Nieze Apsārtums Hiperhidroze Svīšana	Toksiski ādas izsitumi Fotosensitivitāte
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas traucējumi		Artralģija Sāpes mugurā Muskuļu stīvums Muskuļu vājums Skeleta-muskuļu sāpes Mialģija Sāpes ekstremitātēs	Sāpes kakla daļā Sāpes krūškurvja skeleta-muskuļu sistēmā
Nieru un urīnceļu traucējumi		Polakiūrija	
Ietekme uz grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajiem procesiem			Spontānais aborts
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības		Metrorāģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Astēnija Sāpes krūtīs Slikta pašsajūta Savārgums Tūska Perifēra tūska	Sāpes Svīšana miegā Nomākts garastāvoklis
Izmeklējumi		Ķermeņa masas palielināšanās Ķermeņa masas samazināšanās Paaugstināts aknu enzīmu līmenis Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā Paātrināta sirdsdarbība Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis Novirzes vispārējā veselības stāvoklī Izmaiņas elektrokardiogrammas repolarizācijā Elektrokardiogrammas T zoba inversija

Minēto blakusparādību apraksts

Galvassāpes un bezmiegs

Klīniskajos pētījumos ir konstatētas galvassāpju un bezmiega epizodes (no 7,7 % līdz 8,4 %). Vairums šo blakusparādību ir bijušas vieglas vai vidēji smagas. Ja simptomi saglabājas, jāapsver dienas devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Kuņģa darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos 3,5 % pacientu, kas lietoja pitolizantu, tika konstatēti pārmērīga skābes līmeņa izraisīti kuņģa-zarnu trakta traucējumi. Šīs reakcijas vairumā gadījumu bija vieglas vai vidēji smagas. Ja tās saglabājas, var uzsākt korektīvu terapiju ar protonu sūkņa inhibitoriem.

Pediatriskā populācija (vecumā no 6 līdz 17 gadiem)

Pediatriskā populācija ir pētīta daudzcentru dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā; kopā 73 bērni un pusaudži, kuriem bija narkolepsija ar vai bez katapleksijas, saņēma pitolizantu 8 nedēļas.

Blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem un pusaudžiem bija līdzīgs kā pieaugušajiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots šajā populācijā, bija galvassāpes (11%), bezmiegs (5,5%), hipertensija (2,7%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Wakix pārdozēšanas simptomi var būt, piemēram, galvassāpes, bezmiegs, uzbudināmība, nelabums un vēdera sāpes.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama hospitalizēšana un dzīvībai svarīgo funkciju novērošana. Antidots nav noteikts.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citas nervu sistēmas zāles, ATĶ kods: <N07XX11>.

Darbības mehānisms

Pitolizants ir spēcīgs, iekšķīgi lietojams aktīvs histamīna H₃ receptora antagonists/apgrieztais agonists, kas, bloķējot histamīna autoreceptorus, pastiprina histamīnerģisko neironu, galvenās miega un nomoda sistēmas ar plašu aktivitāti visās smadzenēs, darbību. Pitolizants izmaina arī dažādu neiromediatoru sistēmu darbību, paaugstinot acetilholīna, noradrenālīna un dopamīna atbrīvošanu smadzenēs. Tomēr nav pierādīts, ka pitolizants rada dopamīna atbrīvošanu striatālajā kompleksā, tostarp smadzeņu baudas centrā (*nucleus accumbens*).

Farmakodinamiskā iedarbība

Narkolepsijas pacientiem ar katapleksiju vai bez tās pitolizants uzlabo nomoda un mundruma līmeni un ilgumu dienas laikā, ko novērtē pēc spējas palikt nomodā objektīviem mērījumiem (piemēram, nomoda testa veikšana (*Maintenance of Wakefulness Test — MWT*) un ilgstošas uzmanības noturēšana atbilstoši sniegšanas uzdevumā (*Sustained Attention to Response Task — SART*)).

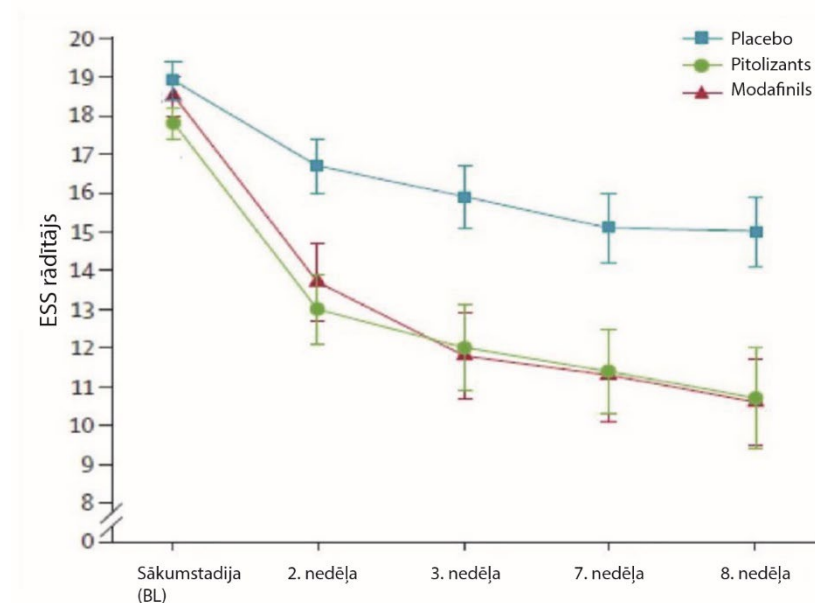
Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušo populācija

Narkolepsija (ar vai bez katapleksijas) ir hronisks veselības stāvoklis. Pitolizanta 36 mg devas narkolepsijas ar katapleksiju vai bez tās ārstēšanai vienu reizi dienā lietošanas drošums tika pierādīts divos, 8 nedēļas ilgos daudzcentru randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos paralēlo grupu pamatpētījumos (Harmony I un Harmony CTP). Pētījumā ar līdzīgu plānojumu Harmony Ibis deva tika ierobežota līdz 18 mg vienreiz dienā. Wakix ilgtermiņa drošuma dati saistībā ar šo indikāciju ir pieejami atklātā ilgtermiņa pētījumā HARMONY III.

Dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo un modafinilu (400 mg/dienā) kontrolēts paralēlo grupu pamatpētījums (Harmony 1) ar elastīgu devas pielāgošanu iekļāva 94 pacientus (31 pacients tika ārstēti ar pitolizantu, 30 — ar placebo un 33 — ar modafinilu). Sākotnējā deva bija 9 mg vienu reizi dienā, kas atbilstoši ar iedarbību saistītajai atbildes reakcijai un panesamībai tika paaugstināta līdz 18 mg vai 36 mg vienu reizi dienā ar vienas (1) nedēļas intervālu. Vairumam pacientu (60 %) deva tika paaugstināta līdz 36 mg vienu reizi dienā. Lai novērtētu pitolizanta iedarbību uz paaugstinātu miegainību dienā (*Excessive Daytime Sleepiness* — EDS), kā primārais efektivitātes kritērijs tika izmantots Epvorta miegainības skalas (*Epworth Sleepiness Scale* — ESS) rādītājs. Pitolizanta rādītāji bija būtiski labāki par placebo grupas rādītājiem (vidējā atšķirība: -3,33; TI 95 % (-5,83 līdz -0,83); $p < 0,05$), taču īpaši neatšķīrās no rādītājiem, kas tika iegūti modafinila grupā (vidējā atšķirība: 0,12; 95 % TI [-2,5 līdz 2,7]). Tika konstatēts, ka divu aktīvo vielu iedarbībai uz nomoda stāvokli ir līdzīgi rādītāji (1. attēls).

1. attēls. Epvorta miegainības skalas (ESS) rādītāju izmaiņas (vidējā vērtība ± SEM) no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai pētījumā Harmony 1



Ietekme uz Epvorta miegainības skalas rādītājiem tika pārbaudīta, veicot divus nozīmīgus modrības un uzmanības laboratorijas testus (nomoda testa veikšana (*Maintenance of Wakefulness Test* — MWT) ($p=0,044$) un ilgstošas uzmanības noturēšana atbilžu sniegšanas uzdevumā (*Sustained Attention to Response Task* — SART) ($p=0,053$, gandrīz, bet ne nozīmīga)).

Lietojot pitolizantu, katapleksijas lēkmju biežums pacientiem, kam tika novēroti šie simptomi, ievērojami samazinājās ($p=0,034$; - 65 %), salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo (- 10 %). Katapleksijas lēkmju skaits dienā (ģeometriski vidējais skaits) pacientiem, kuri lietoja pitolizantu, sākumstadijā bija 0,52 savukārt pēdējā vizītē — 0,18, un pacientiem, kuri lietoja placebo, sākumstadijā — 0,43 un pēdējā vizītē — 0,39, bet biežuma attiecība bija $rR=0,38$ [0,16; 0,93] ($p=0,034$).

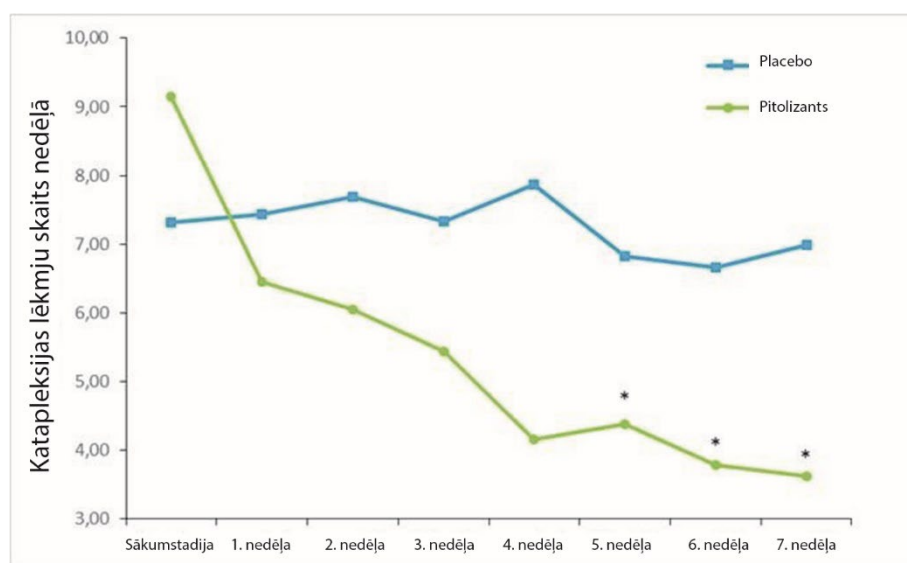
Otrajā pamatpētījumā (Harmony Ibis) piedalījās 165 pacienti (67 tika ārstēti ar pitolizantu, 33 — ar placebo, un 65 — ar modafinilu). Pētījuma plānojums bija līdzīgs pētījumam Harmony I, izņemot to, ka pitolizanta maksimālā deva, ko sasniedza 75 % pacientu, bija 18 mg vienreiz dienā, tā vietā, kad pētījumā Harmony I bija 36 mg. Nozīmīga disbalansa dēļ tika salīdzināti rezultāti ar klasteru grupēšanu vietās un bez tās; izmantojot viskonservatīvāko pieeju, tika konstatēts nenožīmīgs ESS rādītāja samazinājums pitolizanta salīdzinājumā ar placebo (pitolizants–placebo=−1,94 ar $p=0,065$). Katapleksijas lēkmju skaita rezultāts, lietojot 18 mg reizi dienā, neatbilda pirmā pamatpētījuma rezultātiem (36 mg vienreiz dienā).

Divu objektīvo nomoda un uzmanības testu (MWT un SART) rezultātu uzlabojums ar pitolizantu salīdzinājumā ar placebo bija nozīmīgs (attiecīgi $p=0,009$ un $p=0,002$) un salīdzinājumā ar modafinilu bija nenožīmīgs (attiecīgi $p=0,713$ un $p=0,294$).

Dubultmaskēts, randomizēts pitolizanta un placebo paralēlo grupu papildpētījums Harmony CTP tika veikts, lai pierādītu pitolizanta iedarbību narkolepsijas pacientiem ar biežu katapleksijas epizožu skaitu. Primārais efektivitātes kritērijs bija vidējais katapleksijas lēkmju skaits nedēļā, pētījuma beigās salīdzinot 2 sākumstadijas nedēļas un nemainīgas terapijas 4 nedēļu periodu. Pētījumā tika iekļauti 105 narkolepsijas pacienti ar augstu katapleksijas lēkmju skaitu nedēļā sākumstadijā (54 pacienti tika ārstēti ar pitolizantu un 51 ar placebo). Sākotnējā deva bija 4,5 mg vienu reizi dienā, kas atbilstoši ar iedarbību saistītajai atbildes reakcijai un panesībai tika paaugstināta līdz 9 mg, 18 mg vai 36 mg vienu reizi dienā ar vienas (1) nedēļas intervālu. Vairumam pacientu (65 %) deva tika paaugstināta līdz 36 mg vienu reizi dienā.

Novērtējot primāro efektivitātes kritēriju, katapleksijas epizožu skaita nedēļā (*Weekly Rate of Cataplexy* — *WRC*) rādītāji pitolizanta grupā bija būtiski labāki par placebo grupas rādītājiem ($p < 0,0001$), kur progresīvās samazināšanās rādītājs no sākumstadijas līdz terapijas beigām bija 64 % (2. attēls). Sākumstadijā ģeometriski vidējā *WRC* vērtība bija 7,31 (mediāna=6,5 [4,5; 12]) un 9,15 (mediāna=8,5 [5,5; 15,5]) attiecīgi placebo un pitolizanta grupā. Stabilitā periodā (līdz ārstēšanas beigām) ģeometriski vidējā *WRC* vērtība samazinājās līdz 6,79 (mediāna=6 [3; 15]) un 3,28 (mediāna=3 [1,3; 6]) attiecīgi placebo un pitolizanta grupā pacientiem, kam ir bijusi vismaz viena katapleksijas lēkme. Novērotā *WRC* vērtība pitolizanta grupā bija aptuveni puse no placebo grupā novērotās *WRC* vērtības: pitolizanta iedarbība salīdzinājumā ar placebo tika apkopota, izsakot kā biežuma attiecību $rR(Pt/Pb)$, $rR=0,512$; 95 % TI [0,435 līdz 0,603]; $p < 0,0001$). Pitolizanta iedarbība salīdzinājumā ar placebo, ņemot vērā *WRC* modeli un *BOCF* ar centru kā fiksētu iedarbību, bija 0,581, 95 % TI [0,493 līdz 0,686]; $p < 0,0001$.

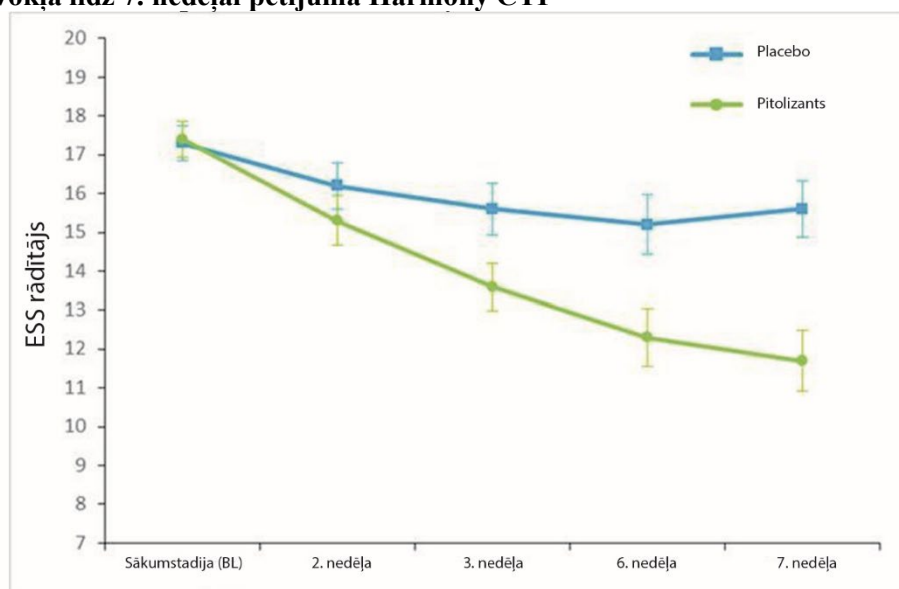
2. attēls. Katapleksijas epizožu skaita nedēļā izmaiņas (ģeometriski vidējais skaits) no sākumstāvokļa līdz 7. nedēļai pētījumā Harmony CTP



* $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo

Pitolizanta iedarbība uz EDS šajā populācijā tika novērtēta, izmantojot arī ESS rādītāju. Pitolizanta grupā ESS rādītājs no sākumstadijas līdz terapijas beigām būtiski samazinājās, salīdzinot ar placebo grupu, iegūstot izmaiņu vidējo rādītāju $-1,9 \pm 4,3$ un $-5,4 \pm 4,3$ (vidējais $\pm$ SD) attiecīgi placebo grupā un pitolizanta grupā ($p < 0,0001$) (3. attēls). Šo ietekmi uz EDS apstiprināja, izmantojot nomoda testa veikšanas (*Maintenance of Wakefulness Test* — *MWT*) rādītājus. Attiecību ģeometriski vidējā vērtība ($MWT_{\text{Beigu}}/MWT_{\text{Sākumposma}}$) bija 1,8 (95 % TI 1,19; 2,71, $p = 0,005$). MWT vērtība pitolizanta grupā bija par 80 % lielāka nekā placebo grupā.

3. attēls. Epvorta miegainības skalas (ESS) rādītāju izmaiņas (vidējā vērtība $\pm$ SEM) no sākumstāvokļa līdz 7. nedēļai pētījumā Harmony CTP



Atklātā ilgtermiņa III fāzes pētījumā (HARMONY III) tika novērtēts pitolizanta ilgtermiņa drošums pacientiem, kuri slimo ar narkolepsiju (ar katapleksiju vai bez tās) 12 mēnešu periodā un ar pagarinājumu līdz 5 gadiem. 12 mēnešu novērošanas periodā tika iekļauti 102 narkolepsijas pacienti ar katapleksiju vai bez tās. Pirmo 12 mēnešu periodu pabeidza 68 pacienti. 45, 38, 34 un 14 pacienti pabeidza attiecīgi 2, 3, 4 un 5 gadu novērošanas periodus.

Pētījuma laikā saņemtā maksimālā deva bija 36 mg dienā 85% pacientu. Pēc 12 ārstēšanas mēnešiem EDS uzlabojumu līmenis, ko novērtē pēc atlikušo pacientu ESS rādītāja, ir tāds pats kā citos pētījumos ar narkolepsijas pacientiem novērotais. Vidējā ESS rādītāja (SD) samazinājums pēc 1 gada bija $-3,62$ ($4,63$).

Pēc 12 mēnešu ārstēšanas ar pitolizantu bija samazinājies tādu simptomu kā miega lēkmju, miega paralīzes, katapleksijas un halucināciju biežums.

Būtisks drošuma apdraudējums netika konstatēts. Novērotie drošuma rezultāti līdzinājās citos pētījumos ziņotajiem, kuros pitolizanta deva 36 mg reizi dienā tika dota tikai līdz 3 mēnešiem.

Pediātriskā populācija

Pitolizanta efektivitāte līdz 36 mg devai vienu reizi dienā ir pētīta narkolepsijas ar vai bez katapleksijas ārstēšanai bērniem no 6 līdz 18 gadu vecumam 8 nedēļu daudzcentru randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā paralēlo grupu pētījumā. Tajā bija iekļauti 110 pacienti (72 pacienti pitolizanta grupā, 38 - placebo grupā). Dozēšana tika uzsākta ar 4,5 mg vienu reizi dienā, kas atbilstoši efektivitātes atbildes reakcijai un panesamībai tika palielināta līdz 18 mg vai 36 mg vienu reizi dienā 1 nedēļas intervālā. Pacienti, kuru svars bija mazāks par 40 kg, turpināja saņemt maksimālo devu 18 mg. Vairums pacientu (60%) sasniedza devu 36 mg vienu reizi dienā. 35 pacienti (31,8%) bija vecumā no 6 līdz 11 gadiem un 75 pacienti (68,2%) bija vecumā no 12 līdz 18 gadiem. Lai novērtētu pitolizanta efektivitāti uz paaugstinātu miegainību dienā (*Excessive Daytime Sleepiness* — EDS) un katapleksiju (CTP), kā primārais efektivitātes kritērijs tika izmantots Ulanlinas

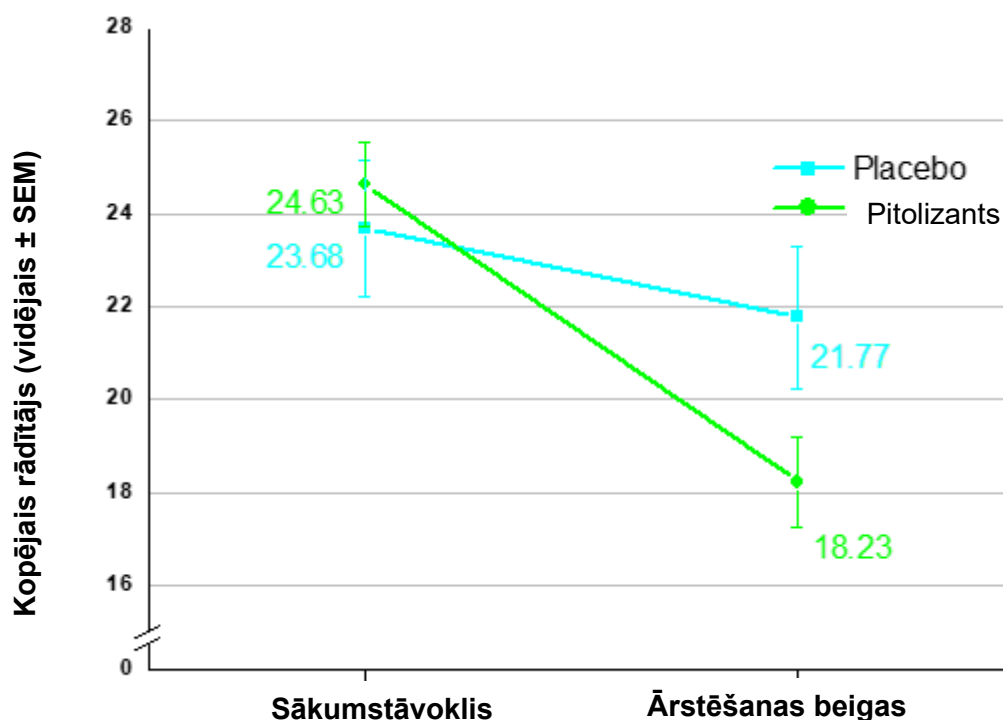
narkolepsijas skalas (*Ullanlinna Narcolepsy Scale* – UNS) kopējais rādītājs, kas novērtēts kā izmaiņas no sākumstāvokļa līdz dubultmaskētā perioda beigām. Aprēķinātā UNS LS vidējo rādītāju atšķirība (SE) [95% TI] starp ārstēšanas grupām (pitolizants mīnus placebo) bija -3,69 (1,37) [-6,38; -0,99], $p=0,0073$. Sekundārie mērķa kritēriji bija bērnu miegainības dienā skala (*Paediatric Daytime Sleepiness Scale* – PDSS), UNS katapleksijas (CTP) apakšvērtējums un katapleksijas epizožu skaits nedēļā (*weekly rate of cataplexy* – WRC). Aprēķinātā PDSS LS vidējo rādītāju atšķirība (SE) [95% TI] starp dažādām ārstēšanas grupām (pitolizants mīnus placebo) bija -3,41 (1,07) [-5,52; -1,31], $p=0,0015$. Pacientu ar 1. tipa narkolepsiju apakšgrupā, kuriem iekļaušanas laikā nebija nepieciešamā minimālā katapleksijas līmeņa (N=61 pitolizanta grupā; N=29 placebo grupā), UNS-CTP apakšvērtējuma aprēķinātā LS vidējo rādītāju atšķirība (SE) [95% TI] starp dažādām ārstēšanas grupām (pitolizants mīnus placebo) bija -1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], $p=0,0229$, un biežuma attiecība starp WRC pitolizanta grupā un WRC placebo grupā, koriģējot atbilstoši sākumstāvoklim, bija labvēlīga pitolizantam (0,42 [95% TI: 0,18; 1,01], $p=0,0540$).

1.tabula: pārskats par efektivitātes rezultātiem pēc 8 nedēļu ārstēšanas 3. fāzes pediatriiskā pētījumā

	Placebo (n= 38)	Pitolizants (n= 72)
Ulanlinas narkolepsijas skala (UNS)		
<i>Kopējais rādītājs</i>		
Vidējais sākumstāvoklī (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Vidējais ārstēšanas beigās (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
Vidējais LS (SE) – izmaiņas no sākumstāvokļa	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Aprēķinātais, 95% TI		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-vērtība		0,0073
Bērnu miegainības dienā skala		
Vidējais sākumstāvoklī (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Vidējais ārstēšanas beigās (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
Vidējais LS (SE) – izmaiņas no sākumstāvokļa	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Aprēķinātais, 95% TI		-3,41 (-5,52; -1,31)
p-vērtība		0,0015
	Placebo (n= 29)	Pitolizants (n= 61)
UNS katapleksijas apakšvērtējums*		
Vidējais sākumstāvoklī (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Vidējais ārstēšanas beigās (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
Vidējais LS (SE) – izmaiņas no sākumstāvokļa	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Aprēķinātais, 95% TI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-vērtība		0,0229
Katapleksijas nedēļas rādītājs*		
Vidējais sākumstāvoklī (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
Vidējais LS (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Aprēķinātais, 95% TI		0,42 (0,18; 1,01)
p-vērtība		0,0540

* mērīts tikai pacientiem ar I. tipa narkolepsiju

4. attēls. Vidējā Ulanlinas narkolepsijas skales kopējā rādītāja izmaiņas (vidējā vērtība ± SEM) no sākumstāvokļa līdz ārstēšanas beigām (pilna analīzes kopa)



Sākumstāvoklis = $[V1 \text{ rādītājs (D-14)} + V2 \text{ rādītājs (D0)}]/2$
 Ārstēšanas beigas = $[V6 \text{ rādītājs (D49)} + V7 \text{ rādītājs (D56)}]/2$
 SEM = vidējās vērtības standartklūda

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pitolizanta iedarbība veseliem brīvprātīgajiem tika novērtēta pētījumos, kuros iesaistījās vairāk nekā 200 pētāmās personas, kas saņēma pitolizanta vienreizēju devu līdz 216 mg līdz 28 dienu periodā.

Uzsūkšanās

Pitolizants labi un ātri uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot aptuveni trīs stundas pēc lietošanas.

Izkliede

Pitolizantam piemīt spēcīga saistīšanās ar plazmas olbaltumiem (>90 %), un tas demonstrē aptuveni līdzīgu izkliedi starp eritrocītiem un plazmu.

Biotransformācija

Pitolizanta metabolisms cilvēkiem ir pietiekoši aprakstīts. Galvenie nesaistītie metabolīti ir hidroksilēti atvasinājumi vairākās pozīcijās un sašķeltas pitolizanta formas, kuru dēļ urīnā un serumā tiek atrasti neaktīvi galvenie karbonskābes metabolīti. Tās rada CYP3A4 un CYP2D6 darbības mehānisms. Tika konstatēti vairāki konjugēti metabolīti, no kuriem galvenie (neaktīvie) bija divi pitolizanta skābes metabolīta glicīna konjugāti un nepiesātināta monohidroksi-pitolizanta ketona metabolīta glikuronīds.

Aknu mikrosomās pitolizants un tā galvenie metabolīti būtiski nedomāc aktivitāti, kas raksturīga citohromām CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 vai CYP3A4 un uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes izoformām UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 un UGT2B7 ar koncentrāciju līdz 13,3 μM, kas ir daudz augstāks līmenis nekā tika sasniegts, lietojot terapeitisku devu. Pitolizants ir CYP2D6 inhibitors ar vidēji spēcīgu iedarbību ($IC_{50} = 2,6 \mu M$).

Pitolizants *in vitro* inducē CYP3A4, CYP1A2 un CYP2B6. Klīniski nozīmīga mijiedarbība tiek paredzēta ar substrātu CYP3A4 un CYP2B6 un ekstrapolācijas ceļā, kā arī ar substrātu UGT, CYP2C un P-gp (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro pētījumi liecina, ka pitolizants nav ne cilvēka P-glikoproteīna un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* -BCRP) substrāts, ne to inhibitors. Pitolizants nav OATP1B1 un OATP1B3 substrāts. Pitolizants pārbaudītajās koncentrācijās nav nozīmīgs OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 vai MATE2K inhibitors. Pitolizants uzrāda OCT1 (organisko katjonu 1. transportiera) nomākšanu vairāk par 50 % ar 1,33 μ M, kur pitolizanta ekstrapolēts IC₅₀ ir 0,795 μ M (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pitolizanta eliminācijas pusperiods plazmā ir 10–12 stundas. Pēc vairākkārtīgas lietošanas līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 5–6 dienas pēc lietošanas, izraisot aptuveni 100 % koncentrācijas paaugstināšanos serumā. Tā kā individuālo atšķirību līmenis ir pietiekami augsts, dažiem brīvprātīgajiem tika konstatēts paaugstināts izņēmuma rādītāju profils (bez panesamības problēmām).

Eliminācija galvenokārt notiek ar urīnu (aptuveni 63 %) neaktīva nesaistīta metabolīta (BP2.951) un ar glicīnu konjugēta metabolīta veidā. 25 % devas izdalās ar izelpoto gaisu un neliela daļa (<3 %) tiek konstatēta izkārnījumos, kur pitolizanta vai BP2.951 daudzums ir nenožīmīgs.

Linearitāte/nelinearitāte

Paaugstinot pitolizanta devu no 27 līdz 54 mg, AUC_{0-∞} paaugstinājās aptuveni 2,3 reizes.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Pitolizanta farmakokinētiskās īpašības vecākiem pacientiem (68–80 gadi) neatšķirās no jaunākiem pacientiem (18–45 gadi) konstatētajām. Pacientiem no 80 gadu vecuma novēroja nelielas farmakokinētisko īpašību izmaiņas, kas nav uzskatāmas par klīniski nozīmīgām. Par gados vecākiem pacientiem ir pieejams maz informācijas. Tādēļ deva ir jāpielāgo individuāli, ņemot vērā pacienta nieru un aknu veselības stāvokli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (2.–4. stadija saskaņā ar starptautisko hroniskas nieru slimības klasifikāciju, t. i., kreatinīna klīrenss 15–89 ml/min.) tika novērota tendence uz C_{max} un AUC paaugstināšanos 2,5 reizes, kas nekādi neietekmēja pusperioda ilgumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) netika konstatētas nozīmīgas farmakokinētisko īpašību izmaiņas, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tika konstatēta AUC paaugstināšanās 2,4 reizes, bet pusperioda ilgums dubultojās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pitolizanta farmakokinētiskās īpašības, atkārtoti lietojot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, vēl nav novērtētas.

CYP2D6 vāji metabolizētāji

Pēc vienas devas lietošanas un vienmērīgas koncentrācijas apstākļos pitolizanta iedarbība bija spēcīgāka CYP2D6 vājos metabolizētājos; C_{max} un AUC_(0-tau) vērtības bija aptuveni 2,7 reizes un 3,2 reizes lielākas 1. dienā un 2,1 reizi un 2,4 reizes lielākas 7. dienā. Pitolizanta eliminācijas pusperiods serumā bija ilgāks CYP2D6 vājos metabolizētājos, salīdzinot ar spēcīgiem metabolizētājiem.

Rase

Rases ietekme uz pitolizanta metabolismu nav novērtēta.

Pediatriskā populācija

Pitolizanta 18 mg devas farmakokinētika bērniem ar narkolepsiju no 6 līdz 18 gadu vecumam ir pētīta daudzcentru vienas devas pētījumā. Veicot populācijas FK analīzi, izmantojot no ķermeņa masas atkarīgu modeli, pitolizanta 18 mg devas sistēmiskā iedarbība, kas aprēķināta pēc $C_{\max}$ un AUC_{0-10h} , ir aptuveni 3 reizes lielāka bērniem ar ķermeņa masu līdz 40 kg un 2 reizes lielāka pusaudžiem ar ķermeņa masu virs 40 kg salīdzinājumā ar pieaugušajiem. Tāpēc bērniem ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg devas titrēšana ir jāuzsāk ar mazāko devu - 4,5 mg, nepārsniedzot 18 mg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nenovērotas nelabvēlīgas ietekmes līmenis (*no adverse effect level* — *NOAEL*) pēc 1 mēneša iekšķīgas lietošanas pelēm, pēc 6 mēnešiem — žurkām un pēc 9 mēnešiem — pērtiķiem — attiecīgi bija 75, 30 un 12 mg/kg/dienā, ievērojot drošuma robežu attiecīgi 9, 1 un 0,4, salīdzinot zāļu terapeitiskās devas iedarbību cilvēkiem. Žurkām pārejošas, atgriezeniskas krampju epizodes ar $T_{\max}$, kas var būt izskaidrojams ar šai sugai, bet ne cilvēkiem, raksturīgo augsto metabolīta līmeni. Lietojot lielas devas pērtiķiem, tika konstatētas pārejošas ar CNS saistītas klīniskās pazīmes, tostarp vemšana, trīce un krampji. Lietojot lielas devas, pērtiķiem netika konstatētas nekādas histopatoloģiskas izmaiņas, bet žurkām tika konstatētas nelielas histopatoloģiskas izmaiņas dažos orgānos (aknās, divpadsmit pirkstu zarnā, aizkrūts dziedzerī, virsnieru dziedzerī un plaušās).

Pitolizants neuzrādīja iespējamu genotoksicitāti vai kancerogenitāti.

Pitolizanta teratogēnā ietekme tika novērota, ja to lietoja mātei toksiskā devā (teratogenitātes drošuma robeža < 1 žurkām un trušiem). Lietojot lielas pitolizanta devas žurku tēviņiem, tika novērotas spermas morfoloģijas pataloģijas un kustīguma samazināšanās bez jebkādam pazīmēm par nozīmīgu ietekmi uz fertilitāti, samazinājās dzīvu apaugļotu olšūnu skaita procentuālā vērtība un palielinājās pēcimplantācijas bojāeju skaits (drošuma robeža bija 1). Tika izraisīta aizkavēta postnatālā attīstība (drošuma robeža bija 1).

Dzīvniekiem pitolizants/metabolīti šķērsoja placentāro barjeru.

Juvenīlas toksicitātes pētījumos ar žurkām konstatēts, ka lielu pitolizanta devu lietošana rada ar devu saistītu mirstību un krampju epizodes, kas var būt izskaidrojams ar žurkām, bet ne cilvēkiem, raksturīgo augsto metabolīta līmeni.

Pitolizants bloķēja hERG kanālu, jo suņiem IC_{50} pārsniedza terapeitiskās koncentrācijas un nedaudz pagarināja QTc intervālu.

Preklīniskie un narkotisko vielu atkarības pētījumi tika veikti pelēm, pērtiķiem un žurkām. Tomēr nevar veikt noteiktus secinājumus saistībā ar panesamības, atkarības un vienādas lietošanas pētījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliska celuloze

A tipa krosprovidons

Talks

Magnija stearāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks

Poli(vinilspirts)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Wakix 4,5 mg tabletes
3 gadi

Wakix 18 mg tabletes
3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna uzskrūvējamu vāciņu, kas satur mitruma absorbētāju (silīcija dioksīda gēlu).

Pudele ar 30 vai 90 apvalkotām tabletēm.

Wakix 4,5 mg: pieejams iepakojumos, kas satur 1 pudeli ar 30 tabletēm.

Wakix 18 mg: pieejams iepakojumos, kas satur 1 pudeli ar 30 tabletēm, vai iepakojumos, kas satur 1 pudeli ar 90 tabletēm, vai arī vairāku pudeļu iepakojumos pa 90 tabletēm (3 pudeles ar 30 tabletēm).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francija
tel: +33 (0)1 47 03 66 33
fakss: +33 (0)1 47 03 66 30
e-pasts: contact@bioprojet.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 31. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 17. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): daudzcentru novērošanas pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai dokumentētu Wakix zāļu patēriņu un ievāktu informāciju par Wakix drošumu, kad tās tiek lietotas parastā medicīnas praksē.	Noslēguma ziņojums: 2025. gada 1. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Wakix 4,5 mg apvalkotās tabletes
pitolisant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 4,45 mg pitolizanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1068/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Wakix 4,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Wakix 4,5 mg apvalkotās tabletes
pitolisant
iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

30 tabletes

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes
pitolisant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 17,8 mg pitolizanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1068/002 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1068/004 90 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Wakix 18 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS 90 TABLEŠUVAIRĀKU PUDEĻU IEPAKOJUMAM (3 x 30) –
BEZ BLUE BOX****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes
pitolisant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 17,8 mg pitolizanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes. Vairāku pudeļu iepakojuma daļas, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1068/003 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Wakix 18 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ IEPAKOJUMAMARKĒJUMS 90 TABLEŠU VAIRĀKU PUDEĻUIEPAKOJUMAM (3 x 30), KURŠ IETĪTS CAURSPĪDĪGĀ FOLIJĀ – AR BLUE BOX****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes
pitolisant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 17,8 mg pitolizanta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku pudeļu iepakojums: 90 apvalkotās tabletes (3 pudeles pa 30)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1068/003 90 apvalkotās tabletes(3 pudeles pa 30)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Wakix 18 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes
pitolisant
iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

30 tabletes
90 tabletes

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija informācija pacientam

Wakix 4,5 mg apvalkotās tabletes

Wakix 18 mg apvalkotās tabletes
pitolisant

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Wakix un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Wakix lietošanas
3. Kā lietot Wakix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Wakix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Wakix un kādam nolūkam tās/to lieto

Wakix tabletes satur aktīvo vielu pitolizantu. Šīs zāles lieto narkolepsijas ar vai bez katapleksijas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem pēc 6 gadu vecuma.

Narkolepsija ir veselības stāvoklis, kam raksturīga pārmērīga miegainība dienā un pēkšņa iemigšana nepiemērotās situācijās (miega lēkmes). Katapleksija ir pēkšņa muskuļu vājuma vai paralīzes lēkme bez samaņas zaudēšanas kā atbildes reakcija uz pēkšņu emocionālu izpausmi, piemēram, dusmām, bailēm, prieku, smiekliem vai pārsteigumu.

Aktīvā viela, pitolizants, saistās ar smadzeņu šūnu receptoriem, kas iesaistīti nomoda stāvokļa stimulēšanā. Tā palīdz nomākt miegainību un katapleksiju dienā, kā arī aktivizē nomoda stāvokli.

2. Kas Jums jāzina pirms Wakix lietošanas

Nelietojiet Wakix šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pitolizantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi, jo pitolizants parasti sadalās aknās, un pacientiem, kam ir smagas pakāpes aknu darbības traucējumi, var paaugstināties tā līmenis organismā;
- ja barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Wakix lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kāds no tālāk minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums.

- Jums jebkad ir bijusi trauksme vai depresija ar domām par pašnāvību.

- Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, jo tad iespējams Jūsu deva ir jāpielāgo.
- Jums ir kuņģa čūla vai lietojat zāles, kas var izraisīt kuņģa kairinājumu, piemēram, pretiekaisuma zāles, jo ir ziņots par Wakix ietekmi uz kuņģa darbību.
- Jūs ciešat no aptaukošanās vai anoreksijas, jo Wakix lietošanas laikā Jums var mainīties ķermeņa masa (palielināties vai samazināties).
- Jums ir sirds funkcijas traucējumi. Wakix lietošanas laikā ārstam šis stāvoklis būs regulāri jāpārbauda.
- Jums ir smaga epilepsija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Wakix lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citi jautājumi, kurus pārrunāt ar ārstu vai farmaceitu

Daži cilvēki, kuriem iepriekš ir bijuši psihiski traucējumi, ir ziņojuši, ka zāļu lietošanas laikā viņiem ir bijušas pašnāvības domas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat, ka kļūstat nomākts, vai ja Jums parādās domas par pašnāvību (skatīt 4.punktu). Ieteicams lūgt ģimenes loceklim vai tuvam draugam palīdzību, lai pamanītu depresijas pazīmes vai citas izmaiņas Jūsu uzvedībā.

Bērni

Wakix nedrīkst lietot bērni, kuri nav sasnieguši 6 gadu vecumu.

Citas zāles un Wakix

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Wakix var ietekmēt citu zāļu iedarbību, un citas zāles var ietekmēt Wakix iedarbību. Iespējams, ka ārstam ir jāpielāgo Jums paredzētā deva.

Īpaša uzmanība Jums jāpievērš tad, ja lietojat Wakix kopā ar antidepresantiem (piemēram, imipramīnu, klomipramīnu un mirtazapīnu) un dažām zālēm alerģisku reakciju ārstēšanai (antihistamīnus, piemēram, feniramīna maleātu, hlorfeniramīnu, difenhidramīnu, prometazīnu, mepiramīnu, doksilamīnu).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm: rifampicīns (antibiotikas), fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls (lieto galvenokārt krampju kontrolēšanai), hinidīns, digoksīns (lieto izmainīta sirds darbības ritma ārstēšanai) paroksetīns, fluoksetīns, venlafaksīns, duloksetīns, (antidepresanti), asinszāle (*Hypericum perforatum*) (augu izcelsmes līdzeklis depresijas ārstēšanai), bupropions (antidepresants vai līdzeklis smēķēšanas atmešanai), cinakalcets (epitēlijķermenīšu funkcijas traucējumu ārstēšanai), terbinafīns (sēnīšu infekcijas ārstēšanai), metformīns, repaglinīds (lieto cukura diabēta ārstēšanai), docetaksels, irinotekāns (lieto vēža ārstēšanai), cisapīds (lieto atviļņa ārstēšanai), pimoīds (lieto dažu garīgo slimību ārstēšanai), halofantrīns (lieto malārijas ārstēšanai), efavirenzs (pretvīrusu zāles, ko lieto HIV ārstēšanai), morfīns, paracetamols (lieto sāpju ārstēšanai), dabigatrans (lieto vēnu slimību ārstēšanai), varfarīns (lieto sirds slimību ārstēšanai), probenecīds (lieto podagras un podagras artrīta ārstēšanai). Pitolizantu var lietot kopā ar modafinilu vai nātrija oksibātu.

Wakix var pasliktināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tādēļ ir jālieto cita efektīva kontracepcijas metode (skatīt sadaļu “Grūtniecība”).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Ja vien Jūsu ārsts nav norādījis citādi, Wakix nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Nav pieejams pietiekami daudz datu, kas ļautu secināt, vai Wakix lietošana grūtniecības laikā ir saistīta ar kādu konkrētu risku. Ja Jūs esat sieviete, ārstēšanas ar Wakix laikā un 21 dienu pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums ir jālieto kontracepcijas līdzekļi. Wakix var pasliktināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tādēļ ir jālieto cita efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem iegūti dati liecina, ka Wakix nonāk mātes pienā. Pacientes, kas lieto Wakix, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ievērojiet piesardzību, iesaistoties aktivitātēs, kas prasa uzmanību, piemēram, transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana. Ja Jums rodas šaubas par to, vai Jūsu veselības stāvoklis var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Wakix

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušie

Ārstēšana parasti tiek uzsākta, lietojot 9 mg devu vienu reizi dienā un trīs nedēļu laikā pakāpeniski paaugstinot to līdz maksimālajai piemērotajai devai. Ārsts jebkurā laikā var devu paaugstināt vai samazināt, ņemot vērā to, kā zāles Jums iedarbojas un kā Jūs tās panesat.

Zāļu iedarbības ieguvumu Jūs varētu sajust pēc dažām dienām, bet zāļu iedarbības maksimālo pozitīvo rezultātu parasti var just pēc dažām nedēļām.

Nemainiet Wakix devu patstāvīgi. Jebkādas devas izmaiņas drīkst veikt un kontrolēt tikai ārsts.

Ja izrakstīta ir 4,5 mg deva, lietojiet vienu 4,5 mg tableti.

Ja izrakstīta ir 9 mg deva, lietojiet divas 4,5 mg tabletes.

Ja izrakstīta ir 18 mg deva, lietojiet vienu 18 mg tableti.

Ja izrakstīta ir 36 mg deva, lietojiet divas 18 mg tabletes.

Pusaudži un bērni, kas vecāki par 6 gadiem

Ārstēšana parasti tiek uzsākta, lietojot 4,5 mg devu vienu reizi dienā, un trīs līdz četru nedēļu laikā pakāpeniski palielināta līdz vispiemērotākajai devai (skatīt iepriekš).

Ja Jūsu svars ir mazāks par 40 kg, Jūs nedrīkstat lietot vairāk par 18 mg dienā.

Lietoja Wakix iekšķīgi vienu reizi dienā no rīta kopā ar brokastīm.

Nelietoja Wakix devu pēcpusdienā, jo Jums var būt apgrūtināta iemigšana.

Ja esat lietojis Wakix vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Wakix tablešu, nekavējoties sazinieties ar tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu vai pastāstiet to ārstam vai farmaceitam. Jums var rasties galvassāpes, vēdera sāpes, nelabuma vai aizkaitināmības sajūta. Jums var rasties arī miega traucējumi. Nemiet sev līdzī šo lietošanas instrukciju un visas atlikušās tabletes.

Ja esat aizmirsis lietot Wakix

Ja esat aizmirsis lietot zāles, lietojiet nākamo devu parastajā laikā, nelietoja dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Wakix

Jums jāturpina lietot Wakix tik ilgi, cik norādījis ārsts. Nepārtrauciet lietot Wakix pēkšņi bez konsultēšanās.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja pamanāt jebkādas blakusparādības, sazinieties ar ārstu.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- grūtības aizmigt, trauksmes sajūta, aizkaitināmības sajūta, nomāktības sajūta, miega traucējumi;
- galvassāpes, reibonis (*vertigo*), līdzsvara zudums, trīce;
- nelabuma sajūta, vemšana, gremošanas traucējumi;
- nogurums.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- svīšana;
- palielināta vai samazināta ēstgriba;
- tūska;
- uzbudinājuma sajūta, nervozitāte, redzes vai dzirdes halucinācijas;
- garastāvokļa izmaiņas;
- neparasti sapņi;
- spriedze;
- grūtības aizmigt vakarā, pa nakti vai rīta pusē, grūtības ilgstoši gulēt, pārmērīga miegainība, miegainība;
- vienaldzība un emociju trūkums;
- nakts murgi;
- nemierīguma sajūta un nespēja būt mierīgam;
- panikas lēkmes;
- pašnāvnieciskas domas;
- samazināta vai palielināta seksuālā interese;
- pēkšņs un pārejošs muskuļu vājums, nekontrolējamas muskuļu spazmas vai kāju kustības;
- uzmanības traucējumi;
- migrēna;
- epilepsija;
- nespēks;
- kustību traucējumi, lēnas ķermeņa kustības;
- dedzinoša, dzeloša, pulsējoša vai tirpšanas sajūta ādai;
- pēkšņs un nekontrolējamas kustīguma un nekustīguma fāzes;
- nelīdzsvarotības sajūta;
- pazemināts redzes asums, neierastas plakstiņa kontrakcijas vai raustīšanās;
- dzirdes halucinācijas;
- izmainīta sirdsdarbība, palēnināta vai paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, karstuma viļņi;
- žāvas;
- mutes sausums;
- caureja, vēdera sāpes, nepatīkama sajūta vai sāpes vēderā, aizcietējums, grēmas, nepatīkama sajūta vai sāpes kuņģī, gastrīts, pārmērīga skābes ražošana kuņģa-zarnu traktā;
- nieze, vaigu un deguna apsārtums, pārmērīga svīšana;
- sāpes locītavās, muskuļu stīvums, muskuļu vājums, sāpes muskuļos un kaulos, sāpes pirkstos un pirkstu galos;
- urinācijas traucējumi;
- neregulāra dzemdes asiņošana;

- spēka izsīkums vai pārmērīgs nogurums, sāpes krūtīs, savārgums, tūska;
- ķermeņa masas palielināšanās vai samazināšanās, neierastas elektrokardiogrammas (EKG) vērtības, ar aknu darbību saistītu asins vērtību novirzes no normas.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000):

- palielināta vai samazināta ēstgriba;
- neierasta uzvedība, apjukuma stāvoklis, nomākts noskaņojums, uzbudinājums, emocionāla un garīga diskomforta sajūtas, dzirdes un redzes halucinācijas miegā;
- apziņas zudums, tenzijas (saspringuma) tipa galvassāpes, atmiņas traucējumi, slikta miega kvalitāte;
- diskomforta sajūta vēderā, grūtības norīt vai sāpes norīšanas laikā, gāzu uzkrāšanās, gremošanas trakta iekaisums;
- ādas infekcija, pārmērīgi liela jutība pret saules gaismu;
- sāpes kakla daļā, sāpes krūtīs;
- spontānais aborts;
- sāpes, svīšana miegā, nomākts garastāvoklis;
- augsts enzīmu vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, novirzes vispārējā veselības stāvoklī, novirzes sirds EKG rādījumos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Wakix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Wakix satur

Aktīvā viela ir pitolizants.

Wakix 4,5 mg tabletes

Katra tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 4,45 mg pitolizanta.

Wakix 18 mg tabletes

Katra tablete satur pitolizanta hidrohlorīdu, kas atbilst 17,8 mg pitolizanta.

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliska celuloze, IA tipa krospovidons, talka, magnija stearāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, poli(vinilspirts), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350.

Wakix ārējais izskats un iepakojums

Wakix 4,5 mg ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas 3,7 mm apvalkotās tabletes ar marķējumu “5” vienā pusē.

Wakix 18 mg ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas 7,5 mm apvalkotās tabletes ar marķējumu “20” vienā pusē.

Wakix ir pieejams pudelē pa 30 vai 90 tabletēm.

Wakix 4,5 mg: pieejams iepakojumos, kas satur 1 pudeli ar 30 tabletēm.

Wakix 18 mg: : pieejams iepakojumos, kas satur 1 pudeli ar 30 tabletēm, vai iepakojumos, kas satur 1 pudeli ar 90 tabletēm, vai arī vairāku pudeļu iepakojumos pa 90 tabletēm (3 pudeles ar 30 tabletēm). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francija

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Noramed
+370 5 2306499
info@noramed.com

България

GTS Solution
+40 21 528 02 92
info@gotosolution.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

BIOXA Therapeutics (Czech) s.r.o.
+420 606 501 778
info@bioxa.cz

Magyarország

UAB Noramed
+370 5 2306499
info@noramed.com

Danmark

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland
B.V.

Malta

Bioprojet Pharma
0033 (0)1 47 03 66 33

+46 (0)10 33 50 800
contact@zambongroup.com

Deutschland

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

Eesti

UAB Norameda Eesti filiaal
+372 514 2118
info@norameda.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

Lenis farmacevtika d.o.o.
+386 1 23 50 700
info@lenis.si

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
0039 02 84254830
info@bioprojet.it

Κύπρος

Bioprojet Pharma

contact@bioprojet.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Norameda Polska Sp. z o.o.
+48 504 278 778
info.pl@norameda.com

Portugal

Ferrer Portugal, S.A
00351 214 449 600
geral-pt@ferrer.com

România

GTS Solution
+40 21 528 02 92
info@gotosolution.com

Slovenija

Lenis farmacevtika d.o.o.
+386 1 23 50 700
info@lenis.si

Slovenská republika

BIOXA Therapeutics s.r.o.
+421 907 927 010
info@bioxa.sk

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Latvija
Norameda pārstāvniecība
+371 29272107
info@norameda.com

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.