

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Wakix 4.5 mg pilloli miksijin b'rita
Wakix 18 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Wakix 4.5 mg pillola miksija b'rita

Kull pillola fiha ta' pitolisant hydrochloride, ekwivalenti għal 4.45 mg ta' pitolisant.

Wakix 18 mg pillola miksija b'rita

Kull pillola fiha ta' pitolisant hydrochloride ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (Pillola)

Wakix 4.5 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita bajda, tonda mzaqqa miż-żewġ naħat, b'dijametru ta' 3.7 mm, immarkata b'"5" fuq naħa waħda.

Wakix 18 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita bajda, tonda mzaqqa miż-żewġ naħat, b'dijametru ta' 7.5 mm, immarkata b'"20" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Wakix huwa indikat f'adulti, l-adolesxenti u t-tfal minn età ta' 6 snin għat-trattament ta' narkolessija bi jew mingħajr kataplessija (ara wkoll sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-trattament għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fil-trattament ta' disturbi fl-irqad.

Pożoloġija

Adulti

Wakix għandu jintuża fl-inqas doża effettiva, skont ir-rispons u t-tolleranza tal-pazjent individwali, u skont skema ta' titrazzjoni 'l fuq, mingħajr ma tinqabeż id-doża ta' 36 mg/kuljum:

- Ġimgha 1: doża inizjali ta' 9 mg (żewġ pilloli ta' 4.5 mg) kuljum.
- Ġimgha 2: id-doża tista' tiżdied għal 18 mg (pillola waħda ta' 18 mg) kuljum jew titnaqqas għal 4.5 mg (pillola waħda ta' 4.5 mg) kuljum.
- Ġimgha 3: id-doża tista' tiżdied għal 36 mg (żewġ pilloli ta' 18 mg) kuljum.

Fi kwalunkwe hin, id-doża tista' titnaqqas (għal 4.5 mg kuljum) jew tiżdied (sa 36 mg kuljum) skont il-valutazzjoni tat-tabib u r-rispons tal-pazjent.

Id-doża totali ta' kuljum għandha tingħata bħala doża waħda filgħodu matul il-kolazzjon.

Manteniment tal-effikaċja

Minhabba li d-data dwar l-effikaċja fit-tul hija limitata (ara sezzjoni 5.1), l-effikaċja kontinwata tal-trattament għandha tiġi evalwata regolarment mit-tabib.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Data limitata hija disponibbli fl-anzjani. Għalhekk, id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat skont l-istat tal-kliewi u tal-fwied tagħhom.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, id-doża massima ta' kuljum għandha tkun 18 mg.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) ġimagħtejn wara l-bidu tal-trattament, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied mingħajr ma tinqabeż id-doża massima ta' 18 mg (ara sezzjoni 5.2).

Pitolisant huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhuwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif.

Popolazzjoni pedjatrika

Wakix għandu jintuża fl-iktar doża adatta, skont ir-rispons u t-tolleranza tal-pazjent individwali, u skont skema ta' titrazzjoni 'l fuq, mingħajr ma tinqabeż id-doża ta' 36 mg/kuljum (18 mg/jum fi tfal li jiżnu inqas minn 40 kg).

- Ġimgha 1: doża inizjali ta' 4.5 mg (pillola waħda ta' 4.5 mg) kuljum.
- Ġimgha 2: id-doża tista' tiżdied għal 9 mg (żewġ pilloli ta' 4.5 mg) kuljum.
- Ġimgha 3: id-doża tista' tiżdied għal 18 mg (pillola waħda ta' 18 mg) kuljum.
- Ġimgha 4: fi tfal li jiżnu 40 kg u iktar, id-doża tista' tiżdied għal 36 mg (żewġ pilloli ta' 18 mg) kuljum.

Fi kwalunkwe hin, id-doża tista' titnaqqas (għal 4.5 mg kuljum) jew tiżdied (sa 36 mg kuljum fi tfal li jiżnu 40 kg u iktar jew 18 mg kuljum fi tfal li jiżnu inqas minn 40 kg) skont il-valutazzjoni tat-tabib u r-rispons tal-pazjent.

Id-doża totali ta' kuljum għandha tingħata bħala doża waħda filgħodu waqt il-kolazzjon.

Metabolizzaturi mhux daqstant tajbin

Mqabbla ma' metabolizzaturi estensivi ta' CYP2D6, huwa osservat esponiment sistematiku oġġla (sa 3 darbiet aktar) f'metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2D6. Fl-iskema ta' titrazzjoni 'l fuq, zieda fid-doża għandha tikkunsidra dan l-esponiment għoli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

Treddiġh (ara s-sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi psikjatriċi

Pitolisant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi bħal ansjetà severa u dipressjoni severa b'riskju ta' hsibijiet suwiċidali. Ideat ta' suwiċidju kienu rapportati f'pazjenti bi storja psikjatrika ttrattati b'pitolisant.

Indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi

Pitolisant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti jew b'indeboliment tal-kliewi jew b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u għandu jiġi adattat kors ta' dożaġġ skont is-sezzjoni 4.2.

Disturbi gastro-intestinali

Reazzjonijiet ta' disturbi gastrici ġew irrapportati b'pitolisant, għaldaqstant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti b'disturbi gastrici relatati mal-aċidu (ara sezzjoni 4.8) jew meta jingħata ma' irritanti tal-istonku bħal kortikosteroidi jew NSAID.

Disturbi fin-nutrizzjoni

Pitolisant għandu jingħata b'attenzjoni f'pazjenti b'obesità severa jew b'anoressija severa (ara sezzjoni 4.8). Fil-każ ta' tibdil sinifikanti fil-piż, il-trattament għandha tiġi evalwata mill-ġdid mit-tabib.

Disturbi kardijaċi

F'żewġ studji QT iddedikati, dozi supratherapewtiċi ta' pitolisant (3-6 drabi d-doża terapewtika, jiġifieri 108 mg sa 216 mg) ipproduċew prolungament hafif għal moderat tal-intervall tal-QTc (10-13 ms). Fi provi kliniċi, ma ġie identifikat l-ebda sinjal tas-sigurtà kardijaka speċifiku fid-dozi terapewtiċi ta' pitolisant. Madankollu, pazjenti b'mard kardijaku, komedikati bi prodotti mediċinali oħra li jtawwlu l-QT jew magħrufa li jżidu r-riskju ta' disturbi ta' ripolarizzazzjoni, jew komedikati bi prodotti mediċinali li jżidu b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' C_{max} u AUC ta' pitolisant (ara sezzjoni 4.5) jew pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew tal-fwied moderat (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Epilessija

Konvulzjonijiet kienu rrapportati f'dozi għoljin f'mudelli tal-annimali (ara sezzjoni 5.3). Fi provi kliniċi, każ wieħed ta' aggravament ta' epilessija kien irrapportat f'pazjent wieħed b'epilessija. Għandu jkun hemm attenzjoni għal pazjenti b'epilessija severa.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effikaċi waqt il-trattament u għal tal-inqas sa 21 jum wara t-twaqqif tal-trattament (ibbażata fuq il-half-life ta' pitolisant/metaboliti). Pitolisant jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Għalhekk, metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effikaċi għandu jintuża jekk il-pazjenta mara tkun qiegħda tuża kontraċettivi ormonali (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Interazzjonijiet bejn medicina u ohra

Il-kombinazzjoni ta' pitolisant ma' sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom margni terapewtiku dejjaq għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).

Effett rebound

L-ebda effett rebound ma kien irrapportat matul il-provi kliniċi. Madankollu, it-twaqqif tal-trattament għandu jiġi mmonitorjat.

Abbuż tal-medicina

Pitolisant wera assenza jew potenzjal baxx ta' abbuż skont *data* klinika (studju potenzjali ta' abbuż uman speċifiku f'dożi minn 36 sa 216 mg fl-adulti, u effetti avversi relatati mal-abbuż osservati fi studji ta' fażi 3).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Antidepressanti

Antidepressanti tri jew tetraċikliċi (eż. imipramine, clomipramine, mirtazapine) jistgħu jfixxlu l-effikaċja ta' pitolisant minhabba li juru attività antagonista ta' riċettur-H1 tal-istamina u possibbilment jikkancelaw l-effett ta' istamina endoġenuża rilaxxata mill-moħħ mill-trattament.

Anti-istamini

Anti-istamini (antagonisti tar-riċettur H1) li jaqsmu l-barriera emato-enċefalika (eż. pheniramine maleate, chlorpheniramine, diphenhydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine) jistgħu jfixxlu l-effikaċja ta' pitolisant.

Sustanzi li jtawwlu l-QT jew li huma magħrufin li jżidu r-riskju ta' disturbi ta' ripolarizzazzjoni

Il-kombinazzjoni ma' pitolisant għandha ssir b'monitoraġġ b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-metabolizmu ta' pitolisant

- Indutturi tal-enzima

L-ghoti fl-istess hin ta' pitolisant ma' rifampicin f'dożi multipli jnaqqas b'mod sinifikanti l-proporzjon medju ta' C_{max} u ta' AUC ta' pitolisant b'madwar 39% u 50%, rispettivament. Għalhekk, l-ghoti fl-istess hin ta' pitolisant ma' indutturi ta' CYP3A4 b'saħħithom (eż. rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) għandu jsir b'kawela. B'St John's Wort (*Hypericum Perforatum*), minhabba l-effett induttur ta' CYP3A4 b'saħħtu tiegħu, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jittiehed fl-istess hin ma' pitolisant. Għandu jsir monitoraġġ kliniku meta ż-żewġ sustanzi attivi jiġu kkombinati u, eventwalment aġġustament tad-dożaġġ matul il-kombinazzjoni u ġimgha waħda wara l-trattament b'induttur.

Fi studju kliniku b'dożi multipli, il-kombinazzjoni ta' pitolisant ma' probenecid tnaqqas l-AUC ta' pitolisant b'madwar 34%.

- Inibituri ta' CYP2D6

L-ghoti fl-istess hin ta' pitolisant ma' paroxetine iżid b'mod sinifikanti l-proporzjon medju ta' C_{max} u AUC_{0-72h} ta' pitolisant b'madwar 47% u 105% rispettivament. Minhabba ż-żieda ta' darbtejn fl-espożizzjoni ta' pitolisant, l-ghoti fl-istess hin tiegħu ma' inibituri ta' CYP2D6 (eż. paroxetine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet) għandu jsir b'kawtela. Eventwalment jista' jiġi kkunsidrat aġġustament tad-dożaġġ matul il-kombinazzjoni.

Prodotti medicinali li pitolisant jista' jaffettwa l-metabolizmu tagħhom

- Sottostrati ta' CYP3A4 u CYP2B6

Abbażi ta' *data in vitro*, pitolisant u l-metaboliti ewlenin tiegħu jistgħu jinduċu CYP3A4 u CYP2B6 f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi u permezz ta' estrapolazzjoni, CYP2C, UGTs u P-gp. Mhija disponibbli l-ebda *data* klinika dwar il-kobor ta' din l-interazzjoni. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' pitolisant mas-sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom margini terapewtiku dejjaq (eż immunosuppressanti, docetaxel, inibituri ta' kinase, cisapride, pimozide, halofantrine) għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.4). B'sottostrati CYP3A4, CYP2B6 (eż. efavirenz, bupropion), CYP2C (eż repaglinide, phenytoin, warfarin), P-gp (eż. dabigatran, digoxin) u UGT (eż. morfina, paracetamol, irinotecan) oħrajn, għandha tintuża kawtela b'monitoraġġ kliniku tal-effikaċja tagħhom.

Bil-kontraċettivi orali, għandha tiġi evitata kombinazzjoni ma' pitolisant u għandu jintuża metodu ta' kontraċezzjoni ieħor affidabbli.

- Sottostrati ta' OCT1

Pitolisant juri inibizzjoni akbar minn 50% lejn OCT1 (trasportaturi tal-cations organiċi 1) f'1.33 µM, l-IC₅₀ estrapolat ta' pitolisant huwa 0.795 µM.

Anki jekk ir-relevanza klinika ta' dan l-effett ma tkunx giet stabbilita, hija rrakkomandata l-kawtela meta pitolisant jingħata ma' sottostrat ta' OCT1 (eż. metformin (biguanides)) (ara sezzjoni 5.2).

Il-kombinazzjoni ta' pitolisant ma' modafinil jew sodium oxybate, il-kuri li jintużaw normalment għan-narkolepsija, kienet evalwata f'voluntiera f'saħħithom, fid-dożi terapewtiċi. Ma kienet osservata l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti bejn il-medicini, la b'modafinil u lanqas b'sodium oxybate.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effikaċi waqt il-trattament u għal tal-inqas sa 21 jum wara t-twaqqif tal-trattament (ibbażata fuq il-half-life ta' pitolisant/metaboliti). Pitolisant/metaboliti jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali. Għalhekk, metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effikaċi għandu jintuża jekk il-mara tkun qiegħda tuża kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' pitolisant f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew tossiċità riproduttiva, b'inkluzjoni tat-teratoġenocità. Fil-firien, pitolisant/metaboliti ntwerew li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta (ara sezzjoni 5.3).

Pitolisant ma għandux jintuża matul it-tqala, sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jaqbiżx ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Studju fl-annimali wera l-eliminazzjoni ta' pitolisant/metaboliti fil-ħalib. Għalhekk, it-treddigh huwa kontra-indikat matul il-trattament b'pitolisant (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Studju fl-annimali wera effetti fuq il-parametri tas-semen, mingħajr impatt sinifikanti fuq il-prestazzjoni riproduttiva fl-irġiel u tnaqqis fuq il-perċentwal ta' feti hajjin fin-nisa kkurati (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pitolisant għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Pazjenti b'livelli mhux normali ta' nġhas li jieħdu pitolisant għandhom jingħataw il-parir li jista' jkun li l-livell tagħhom ta' stat imqajjem ma jirritornax għan-normal. Pazjenti b'nġhas ta' matul il-jum eċċessiva, inkluż dawk li jieħdu pitolisant għandhom jiġu vvalutati mill-ġdid b'mod frekwenti għall-grad tagħhom ta' nġhas u jekk xieraq, għandhom jingħataw il-parir li jevitaw is-sewqan jew li jevitaw kwalunkwe attivita potenzjalment perikoluża oħra.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet frekwenti avversi għall-medicina (ADRs) irrapportati b'pitolisant fl-adulti kienu insomnija (8.4%), uġiġh ta' ras (7.7%), dardir (4.8%), ansjetà (2.1%), irritabilità (1.8%), sturdament (1.4%), depressjoni (1.3%), roġhda (1.2%), disturbi fl-irqad (1.1%), gheja (1.1%), rimettar (1.0%), vertiġini (1.0%), dispepsija (1.0%), żieda fil-piż (0.9%), uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome (0.9%). L-iktar ADRs serji huma tnaqqis anormali fil-piż (0.09%) u abort spontanju (0.09%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapportati b'pitolisant matul studji kliniċi li rreġistraw għalihom aktar pazjent f'narkolessija u indikazzjonijiet oħrajn, u huma elenkati hawn taht skont it-terminu ppreferut ta' MedDRA skont is-sistema ta' klassifika tal-organi u l-frekwenza; il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$); fi hdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni li fiha s-serjetà dejjem tonqos:

MedDRA System Organ Class	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fl-aptit Żieda fl-aptit Żamma ta' fluwidi	Anoressija Iperfaġja Disturb fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Insomnija Ansjetà Irritabilità Depressjoni Disturb fl-irqad	Aġitazzjoni Alluċinazzjoni Alluċinazzjoni viżiva, awditorja Bidla kontinwa fil-burdata Holm mhux normali Dissomnija Insomnija medja Insomnija inizjali Insomnija terminali Nervi Tensjoni Apatija Hmar il-lejl Irrekwitezza Attakk ta' Paniku Tnaqqis fil-libido	Imġiba mhux normali Stat ta' konfużjoni Burdata depressa Eċċitabbiltà Hsibijiet ossessivi Disforja Alluċinazzjoni ipnopompika Sintomu depressiv Alluċinazzjoni ipnagoġika Indeboliment mentali

		Żieda fil-libido Ideat ta' suwiċidju	
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras Sturdament Rogħda	Diskinesija Disturb fil-bilanċ Kataplessija Disturb fl-attenzjoni Distonja Fenomenu ġieli jidher u ġieli le Ipersomnja Emigranja Iperattività psikomotorja Sindrome ta' Riplejn bla Kwiet Ngħas Epilessija Bradikajniżja Parestesija	Telf mis-sensi Uġiġħ ta' ras b'tensjoni Indeboliment tal- memorja Kwalità tal-irqad hażina
Disturbi fl-ġhajnejn		Tnaqqis fl-akutezza viżwali Blefarospazmu	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Vertiġini	Tinnite	
Disturbi kardijaċi		Ekstrasistoli Bradikardija	
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja Pressjoni baxxa Fwawar ta' shana	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Titwib	
Disturbi gastro-intestinali	Dardir Rimettar Dispepsija	Halq xott Uġiġħ addominali Dijarrea Skumdità addominali Uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome Stitikezza Mard tar-rifluss gastroesofagali	Nefha fl-addome Disfaġja Gass Odinofaġja Enterokolite

		Gastrite Ugħigh gastro-intestinali Iperacidità Parestesija orali Skonfort fl-istonku	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Ħmura Ħakk Raxx Iperidroži Għaraq	Eruzzjoni tossika tal-ġilda Fotosensittività
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja Ugħigh fid-dahar Riġidità fil-muskoli Dgħufija fil-muskoli Ugħigh muskuloskelettriku Mijalġja Ugħigh fl-estremitàjiet	Ugħigh fl-għonq Ugħigh muskuloskeletali fis-sider
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Pollakurja	
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas			Abort spontanju
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Metrorraġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Astenja Ugħigh fis-Sider Ma Thossokx Normali Telqa Edema Edema periferali	Ugħigh Tgħhereq ħafna matul il-lejl Sens ta' oppressjoni
Investigazzjonijiet		Żieda fil-piż Tnaqqis fil-piż Żieda fl-enzimi tal-fwied Prolongament fil-QT tal-elettrokardjogramma Żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	Żieda fil-creatine phosphokinase Kundizzjoni fiżika ġenerali mhux normali Anormalità fir-ripolarizzazzjoni tal-elettrokardjogramma Inverżjoni tal-mewġa T tal-elettrokardjogramma

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ugħigh ta' ras u insomnija

Matul studji kliniċi, ġew irrapportati episodji ta' uġiġh ta' ras u insomnija (7.7 % sa 8.4 %). Hawn minn dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu hfiyf għal moderati. Jekk is-sintomi jippersistu, għandha tiġi kkunsidrata doża mnaqqsa ta' kuljum jew għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tagħha.

Disturbi gastrici

Disturbi gastrici kkawżati minn aċidità eċċessiva ġew irrapportati matul studji kliniċi fi 3.5% tal-pazjenti li rċevew pitolisant. Dawn l-effetti kienu fil-parti l-kbira tagħhom hfiyf għal moderati. Jekk jippersistu, tista' tinbeda trattament korrettiva b'inibituri tal-pompa tal-proton.

Popolazzjoni pedjatrika (Età minn 6 snin sa 17-il sena)

Il-popolazzjoni pedjatrika ġiet studjata fi prova *double-blind*, multicentrika, randomizzata u kkontrollata bi placebo; għadd totali ta' 73 tifel u tifla u adolexxenti b'narkolessija b'kataplessija jew mingħajr kienu ttrattati b'pitolisant għal 8 ġimgħat.

Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal u l-adolexxenti kienu simili għal dawk fl-adulti. Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) relatati l-aktar frekwenti rrapportati f'din il-popolazzjoni kienu uġiġh ta' ras (11%), insomnija (5.5%), u pressjoni għolja (2.7%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti dwar il-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sintomi ta' doża eċċessiva ta' Wakix jistgħu jinkludu uġiġh ta' ras, insomnija, irritabilità, dardir u uġiġh addominali.

Ġestjoni

Fil-każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat rikoveru l-isptar u monitoraġġ tal-funzjonijiet vitali. M'hemm ebda antidotu identifikat b'mod ċar.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Medicini oħrajn tas-sistema nervuża, Kodiċi ATC: N07XX11.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pitolisant huwa antagonista/agonista invers tar-riċettur tal-istamini H3 attiv oralment, qawwi li, permezz tal-imblokk ta' awto-riċetturi tal-istamini jtejjeb l-attività tan-newroni istaminergiċi tal-moħħ, sistema ta' qawmien maġġuri bi projezzjonijiet mifruxin għall-moħħ kollu. Barra minn hekk, pitolisant jimmodula sistemi ta' newtrotrasmettitori varji, u b'hekk iżid ir-rilaxx ta' acetylcholine, noradrenaline u dopamine fil-moħħ. Madankollu, ma ġiet evidenzjata l-ebda zieda fir-rilaxx tad-dopamina fil-kumpless striatali inkluż l-akkumbens tan-nukleu għal pitolisant.

Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti narkolettici bi jew mingħajr kataplessija, pitolisant itejjeb il-livell u d-durata tal-istat imqajjem u ta' prontezza matul il-jum vvalutat minn miżuri objettivi ta' abilità li l-persuna ddum imqajma (eż. Test ta' Kemm Wieħed Jibqa' Mqajjem (MWT - Maintenance of Wakefulness Test) u

attenta (eż. Attenzjoni Sostnuta għall-Kompitu ta' Rispons (SART - Sustained Attention to Response Task)).

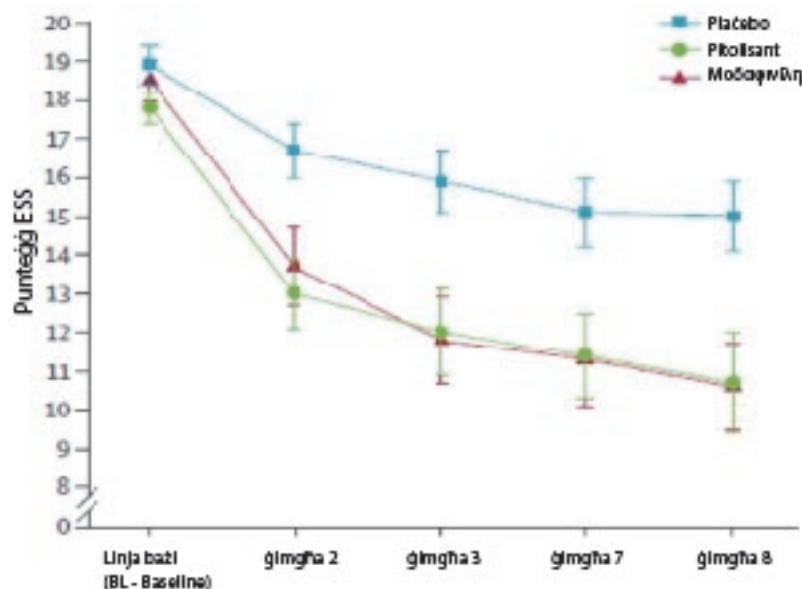
Effikaċja klinika u sigurtà

Adulti

Narkolessija (bi jew mingħajr kataplessija) hija kundizzjoni kronika. L-effikaċja ta' pitolisant sa 36 mg darba kuljum, għall-ku trattament ra ta' narkolessija bi jew mingħajr kataplessija giet stabbilita f'żewġ provi, ta' 8 ġimgħat, multiċentriċi, randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo, bi gruppi paralleli ewlenin (Harmony I u Harmony CTP). Harmony Ibis, studju b'disinn simili, kien limitat għal 18 mg darba kuljum. Dejta ta' sigurtà fit-tul ta' pitolisant f'din l-indikazzjoni hija disponibbli fl-istudju *open-label* fit-tul HARMONY III.

L-istudju pivotali (Harmony 1), double-blind, randomizzat, vs placebo u modafinil (400 mg/kuljum), studji ta' gruppi paralleli b'adattament għal doża flessibbli, inkluż 94 pazjent (31 pazjent ikkurati b'pitolisant, 30 bi placebo u 33 b'modafinil). Id-dożaġġ inbeda b'9 mg darba kuljum u żdied, skont irrispons ta' l-effikaċja u t-tolleranza għal 18 mg jew 36 mg darba kuljum għal intervall ta' ġimgħa. Ħafna mill-pazjenti (60%) laħqu d-dożaġġ ta' 36 mg darba kuljum. Biex tiġi vvalutata l-effikaċja ta' pitolisant fuq Nghas Eċċessiv Matul il-Jum (EDS - Excessive Daytime Sleepiness), intuża il-punteġġ ta' l-Iskala ta' Nghas ta' Epworth (ESS - Epworth Sleepiness Scale) bħala l-kriterju tal-effikaċja primarju. Ir-riżultati b'pitolisant kienu ferm oġġla minn daww fil-grupp tal-placebo (differenza medja: -3.33; 95%CI [-5.83 sa -0.83]; $p < 0.05$) iżda ma kinux ferm differenti mir-riżultati fil-grupp ta' modafinil (differenza medja: 0.12; 95%CI [-2.5 sa 2.7]). L-effett tal-qawmien taż-żewġ sustanzi attivi kien stabbilit b'rati simili (Figura 1).

Figura 1: Tibdil fil-Punteġġ ta' l-Iskala ta' Nghas ta' Epworth (ESS - Epworth Sleepiness Scale Score) (medja ± SEM) mil-Linja bażi għal ġimgħa 8 fl-istudju Harmony 1



L-effett fuq Epworth gie appoġġjat f'żewġ testijiet tal-laboratorju ta' vigilanza u attenzjoni (Test ta' Kemm Wieħed Jibqa' Mqajjem (MWT) ($p=0.044$) u Attenzjoni Sostnuta għall-Kompitu ta' Rispons (SART) ($p=0.053$, kważi iżda mhux sinifikanti)).

Il-frekwenza ta' attakki ta' kataplessija f'pazjenti li juru dan is-sintomu tnaqqset b'mod sinifikanti ($p=0.034$) b'pitolisant (-65%) meta mqabbel ma' placebo (-10%). Ir-rata ta' kuljum ta' kataplessija

(medji ġeometriċi) kienet 0.52 fil-linja bażi u 0.18 fiż-żjara finali għal pitolisant u 0.43 fil-linja bażi u 0.39 fiż-żjara finali għall-placebo, bil-proporzjon tar-rata $rR = 0.38 [0.16; 0.93]$ ($p = 0.034$).

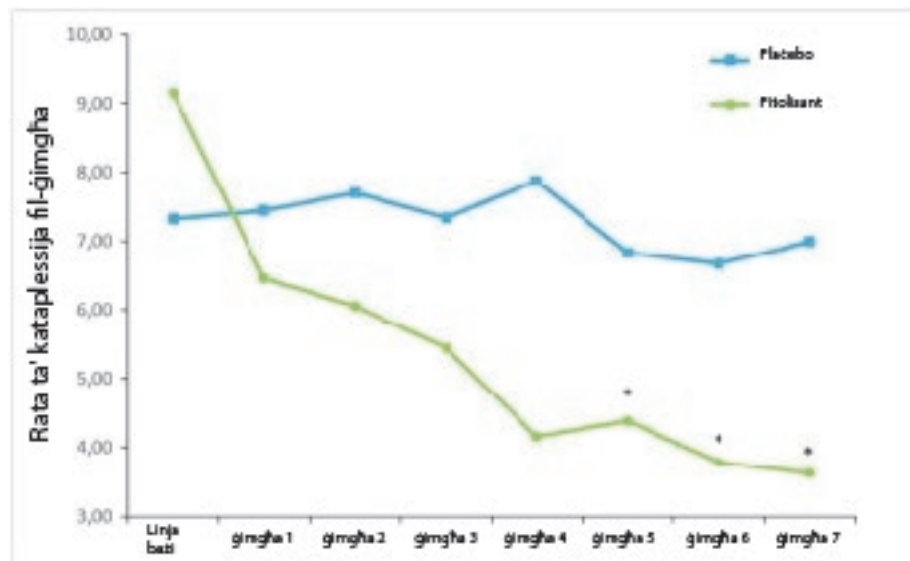
It-tieni studju pivotali (Harmony Ibis) inkluda 165 pazjent (67 ikkurati b'pitolisant, 33 bi placebo u 65 b'modafinil). Id-disinn tal-istudju kien simili għall-istudju Harmony I għajr li d-doża massima għal pitolisant milhuqa minn 75% tal-pazjenti kienet ta' 18 mg darba kuljum minflok ta' 36 mg f'Harmony I. Minhabba li żbilanċ importanti wassal għal tqabbil tar-riżultati bi jew mingħajr raggruppament ta' siti f'daqqa, l-aktar approċċ konservattiv wera tnaqqis fil-puntegġ ESS mhux sinifikanti b'pitolisant meta mqabbel ma' placebo (pitolisant-placebo=-1.94 b' $p=0.065$). Ir-riżultati minn rata ta' kataplessija ta' 18 mg darba kuljum ma kinux konsistenti ma' dawk tal-ewwel studju pivotali (36 mg darba kuljum).

It-titjib taż-żewġ testijiet objettivi ta' stat imqajjem u attenzjoni, MWT u SART, b'pitolisant kien sinifikanti meta mqabbel ma' placebo ($p=0.009$ u $p=0.002$ rispettivament) u mhux sinifikanti meta mqabbel ma' modafinil ($p=0.713$ u $p=0.294$ rispettivament).

Harmony CTP, studju ta' appoġġ double-blind, randomizzat, bi grupp parallel ta' pitolisant kontra placebo, ġie ddisinjat sabiex jistabbilixxi l-effikaċja ta' pitolisant f'pazjenti b'kataplessija bi frekwenza għolja f'nakrolessija. Il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja kien il-bidla fin-numru medju ta' attacchi ta' kataplessija kull ġimgħa bejn il-ġimagħtejn tal-linja bażi u l-4 ġimgħat tal-perjodu ta' trattament stabbli fit-tmiem tal-istudju. Ġew inkluzi 105 pazjenti narkolettici b'rati ta' kataplessija fil-ġimgħa bi frekwenza għolja fil-linja bażi (54 pazjent ikkurat b'pitolisant u 51 bi placebo). Id-dożaġġ inbeda b'4.5 mg darba kuljum u żdied, skont ir-rispons tal-effikaċja u t-tolleranza għal 9 mg, 18 mg jew 36 mg darba kuljum għal kull intervall ta' ġimgħa. Hafna mill-pazjenti (65%) laħqu d-dożaġġ ta' 36 mg darba kuljum.

Fuq il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja, ir-Rata fil-Ġimgħa ta' Episodji ta' Kataplessija (WRC - Weekly Rate of Cataplexy), ir-riżultati b'pitolisant kienu ferm superjuri għal dawk fil-grupp tal-placebo ($p < 0.0001$), bi tnaqqis progressiv ta' 64 % mil-linja bażi sa tmiem il-trattament (Figura 2). Fil-linja bażi, il-medja ġeometrika tad-WRC kienet 7.31 (medjan=6.5 [4.5; 12]) u 9.15 (medjan=8.5 [5.5, 15.5]) fil-gruppi tal-placebo u ta' pitolisant rispettivament. Matul il-perjodu stabbli (sal-aħħar tal-trattament), id-WRC ġeometrika medja naqset għal 6.79 (medjan=6 [3; 15]) u 3.28 (medjan=3 [1.3; 6]) fil-gruppi tal-placebo u pitolisant rispettivament f'pazjenti li esperjenzaw tal-inqas episodju wiehed ta' kataplessija.. Id-WRC osservata fil-grupp ta' pitolisant kienet madwar nofs id-WRC fil-grupp ta' placebo: id-daqs tal-effett ta' pitolisant meta mqabbel mal-placebo tqassar mir-rata ta' proporzjon rR (Pt/Pb), $rR=0.512$; 95% CI [0.435-0.603]; $p < 0.0001$). Id-daqs tal-effett ta' pitolisant meta mqabbel ma' placebo bbażat fuq mudell għal WRC ibbażat fuq BOCF b'centru bħala effett fiss kien 0.581, 95% CI [0.493-0.686]; $p < 0.0001$.

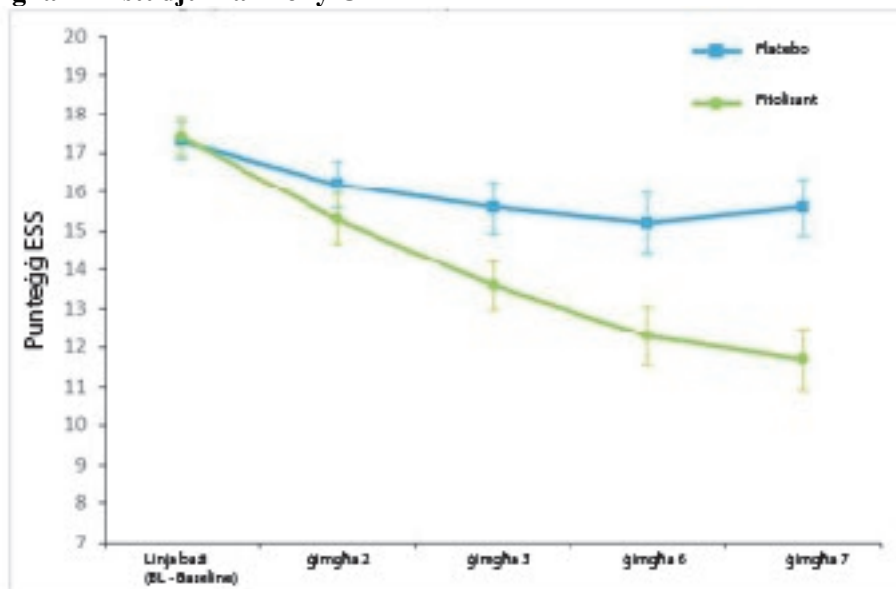
Figura 2: Tibdil fl-episodji ta' kataplessija fil-ġimgha (medja ġeometrika) mil-Linja bażi għal ġimgha 7 fl-istudju Harmony CTP



*p<0.0001 vs placebo

L-effett ta' pitolisant fuq EDS ġie vvalutat ukoll f'din il-popolazzjoni permezz tal-punteġġ ESS. Fil-grupp ta' pitolisant, l-ESS naqas b'mod sinifikanti bejn il-linja bażi u t-tmiem tal-trattament meta mqabbel mal-placebo b'tibdil medju osservat ta' -1.9 ± 4.3 u -5.4 ± 4.3 (medja $\pm$ SD) għal placebo u għal pitolisant rispettivament, ($p < 0.0001$) (Figura 3). Dan l-effett fuq l-EDS ġie kkonfermat mir-riżultati fuq it-Test ta' Kemm Wiehded Jibqa' Mqajjem (MWT). Il-medja ġeometrika tal-proporzjonijiet ($MWT_{Finali} / MWT_{fil-Linja\ Bażi}$) kienet 1.8 (95%CI 1.19; 2.71, $p = 0.005$). Il-valur ta' MWT fil-grupp ta' pitolisant kien 80% oghla milli fil-grupp ta' placebo.

Figura 3: Tibdil fil-Punteġġ tal-Iskala ta' Nghas ta' Epworth (ESS) (medja $\pm$ SEM) mil-Linja bażi sa ġimgha 7 fl-istudju Harmony CTP



L-istudju *open-label*, fit-tul tal-Fażi III (HARMONY III) ivvaluta s-sigurtà fit-tul ta' pitolisant f'pazjenti li jbatu minn narkolessija (b'kataplessija jew mingħajrha) fuq 12-il xahar u b'estensjoni sa 5 snin. 102 pazjenti narkolettici bi jew mingħajr kataplexy ġew inklużi fil-perjodu ta' segwitu ta' 12-il xahar. 68 pazjent temmew l-ewwel perjodu ta' 12-il xahar. 45, 38, 34 u 14-pazjent temmew il-perjodi ta' segwitu ta' 2, 3, 4 u 5 snin, rispettivament. Id-doża massima riċevuta matul l-istudju kienet ta' 36 mg / jum f'85% tal-pazjenti. Wara 12-il xahar ta' trattament, titjib fl-EDS ivvalutat bil-punteġġ ESS tal-bqija tal-pazjenti huwa tal-istess kobor bħal

dak osservat fil-provi l-oħra mwettqa f'pazjenti narkolettici. It-tnaqqis fil-puntegġ medju ESS (SD) kien -3.62 (4.63) wara sena.

Wara 12-il xahar ta' trattament b'pitolisant, il-frekwenza tas-sintomi bħal attacki tal-irqad, paraliżi tal-irqad, kataplessija u allucinazzjonijiet tjiebet.

Ma ġie identifikat l-ebda tħassib kbir dwar is-sigurtà. Ir-riżultati ta' sigurtà osservati kienu simili għal dawk irrappurtati fi provi preċedenti fejn pitolisant b'36 mg darba kuljum ingħata sa 3 xhur biss.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effettività ta' pitolisant sa 36 mg darba kuljum ġiet studjata għat-trattament ta' narkolessija b'kataplessija jew mingħajr fit-tfal f'età minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena fi prova ta' 8 ġimgħat, multicentrika, randomizzata, *double-blind*, ikkontrollata bi placebo, bi gruppi paralleli. Din kienet tinkludi 110 pazjenti (72 pazjent fil-grupp b'pitolisant, 38 fil-grupp bil-placebo). Id-dożaġġ inbeda b'4.5 mg darba kuljum u żdied, skont l-effikaċja, ir-rispons u t-tolleranza għal 18 mg jew 36 mg darba kuljum għal intervall ta' ġimgħa. Pazjenti li jiżnu inqas minn 40 kg baqgħu b'doża massima ta' 18 mg. Ħafna mill-pazjenti (60%) laħqu d-dożaġġ ta' 36 mg darba kuljum. 35 pazjent (31.8%) kienu f'età minn 6 snin sa 11-il sena u 75 pazjent (68.2%) kienu f'età minn 12 sa inqas minn 18-il sena. Sabiex tiġi evalwata l-effikaċja ta' pitolisant fuq in-Ngħas Eċċessiv Waqt il-Ġurnata (EDS, Excessive Daytime Sleepiness) u l-kataplessija (CTP, cataplexy), intuża l-puntegġ totali tal-Iskala ta' Narkolessija ta' Ullanlinna (UNS, Ullanlinna Narcolepsy Scale) bħala l-kriterju ta' effikaċja primarju, ivvalutat bħala l-bidla mil-linja bażi sa tmiem il-perjodu *double-blind*. Id-differenza stmata fil-medji ta' LS (SE) [95% CI] tal-UNS bejn il-gruppi ta' trattament (pitolisant nieqes placebo) kienet ta' -3.69 (1.37) [-6.38; -0.99], $p=0.0073$. Il-punti aħħarin sekondarji kienu jinkludu l-iskala ta' ngħas waqt il-ġurnata fit-tfal (PDSS, paediatric daytime sleepiness scale), is-sottopuntegġ tal-kataplessija (CTP, cataplexy) ta' UNS, u r-rata ta' kataplessija fil-ġimgħa (WRC, weekly rate of cataplexy). Id-differenza stmata fil-medji ta' LS (SE) [95% CI] tal-puntegġ totali ta' PDSS bejn il-gruppi ta' trattament (pitolisant nieqes placebo) kienet ta' -3.41 (1.07) [-5.52; -1.31], $p=0.0015$. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'narkolessija tat-tip 1, li ma kellhom l-ebda livell minimu ta' kataplessija meħtieġ fl-inkluzjoni ($N=61$ fil-grupp ta' pitolisant; $N=29$ fil-grupp tal-placebo), id-differenza stmata fil-medji ta' LS (SE) [95% CI] tas-sottopuntegġ ta' UNS-CTP bejn il-gruppi ta' trattament (pitolisant nieqes placebo) kienet ta' -1.77 (0.78) [-3.29; -0.24], $p=0.0229$, u l-proporzjon tar-rata bejn il-WRC fil-grupp ta' pitolisant u l-WRC fil-grupp tal-placebo, aġġustat għal-linja bażi, kien favur pitolisant (95 [1.77% CI: 0.18; 1.01], $p=0.0540$).

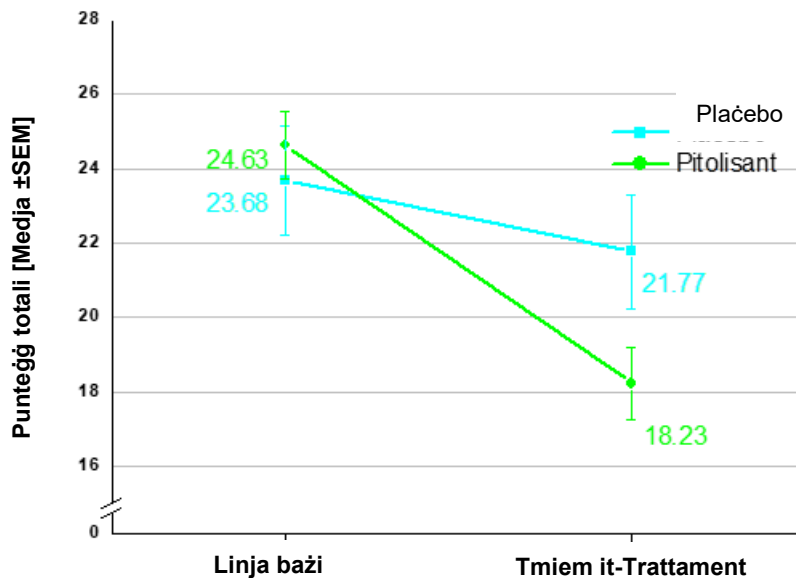
Tabella 1: harsa ġenerali tar-riżultati tal-effikaċja wara 8 ġimgħat fl-istudju pedjatriku ta' fażi 3

	Placebo (n= 38)	Pitolisant (n= 72)
Skala ta' Narkolessija ta' Ullanlinna (UNS)		
<i>Puntegġ totali</i>		
Medja fil-linja bażi (SD)	23.68 (9.08)	24.63 (7.80)
Medja tat-tmiem it-trattament (SD)	21.77 (9.25)	18.23 (8.14)
Medja ta' LS (SE) – bidla mil-linja bażi	-2.60 (1.35)	-6.29 (1.14)
Stima, 95% CI		-3.69 (-6.38; -0.99)
Valur-P		0.0073.
Puntegġ tan-Ngħas Waqt il-Ġurnata fit-Tfal		
Medja fil-linja bażi (SD)	20.00 (3.49)	20.16 (3.64)
Medja tat-tmiem it-trattament (SD)	17.96 (5.60)	14.57 (5.37)
Medja ta' LS (SE) – bidla mil-linja bażi	-2.11 (0.89)	-5.53 (0.66)
Stima, 95% CI		-3.41 (-5.52; -1.31)
Valur-P		0.0015
	Placebo (n= 29)	Pitolisant (n= 61)
Sottopuntegġ ta' Kataplessija ta' UNS*		
Medja fil-linja bażi (SD)	9.03 (4.33)	8.93 (3.96)
Medja tat-tmiem it-trattament (SD)	8.07 (4.62)	6.02 (4.00)
Medja ta' LS (SE) – bidla mil-linja bażi	-1.12 (0.64)	-2.88 (0.44)
Stima, 95% CI		-1.77 (-3.29; -0.24)
Valur-P		0.0229
Rata ta' kataplessija fil-ġimgħa*		
Medja fil-linja bażi (SD)	13.44 (26.92)	8.63 (17.73)

Medja ta' LS (SE)	5.05 (0.37)	2.14 (0.27)
Stima, 95% CI		0.42 (0.18; 1.01)
Valur-P		0.0540

*mkejjel biss f'pazjenti b'narkolessija ta' tip I

Figura 4 Bidla fil-Punteġġ Totali Medju tal-Iskala tan-Narkolessija ta' Ullanlinna ($\pm$ SEM medju) mil-Linja Bażi sa Tmiem it-Trattament (Sett ta' Analizi Shih)



Linja bażi=[punteġġ V1 (D-14) + punteġġ V2 (D0)]/2

Tmiem it-trattament=[punteġġ V6 (D49) + punteġġ V7 (D56)]/2

SEM=standard error of the mean (żball standard tal-medja)

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-esponiment għal pitolisant f'voluntiera b'saħħithom ġie vvalutat fi studji li jinvolvu aktar minn 200 individwu li rċevew dożi ta' pitolisant f'għoti waħdieni ta' mhux aktar minn 216 mg u għal perjodu ta' żmien ta' mhux aktar minn 28 jum.

Assorbiment

Pitolisant jiġi assorbit tajjeb u malajr bil-koncentrazzjoni massima fil-plasma tintlaħaq bejn wieħed u ieħor tliet sigħat wara l-għoti.

Distribuzzjoni

Pitolisant jesebixxi rbit għoli mal-proteina fis-serum (>90%) u juri bejn wieħed u ieħor distribuzzjoni ugwali bejn iċ-ċelloli ħomor tad-demm u l-plasma.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizzazzjoni ta' pitolisant fil-bnedmin mhijiex kompletament karatterizzata. Il-metaboliti mhux konjugati maġġuri huma d-derivattivi hydroxylated f'bosta pożizzjonijiet u forom maqsumin ta' pitolisant li jwassal għall-metabolit tal-carboxylic acid maġġuri inattiv li jinsab fl-awrina u fis-serum. Dawn huma fformati taħt l-azzjoni ta' CYP3A4 u CYP2D6. Ġew identifikati bosta metaboliti kkonjugati, dawk maġġuri (inattivi) jkunu żewġ konjugati tal-glicina tal-metabolit tal-aċidu ta' pitolisant u glucuronide ta' metabolit tal-ketone ta' pitolisant desaturat ta' monohydroxy.

Fuq il-mikrosomi tal-fwied, pitolisant u l-metaboliti maġġuri tiegħu ma jinibixxix b'mod sinifikanti l-attivitajiet taċ-ċitokromi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 jew CYP3A4 u tal-isoform ta' uridine diphosphate glucuronosyl transferases UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6,

UGT1A9 u UGT2B7 sa konċentrazzjoni ta' 13.3 μ M, livell ferm oghla mil-livelli milhuqin bid-doża terapewtika. Pitolisant huwa inibitur ta' CYP2D6 b'qawwa moderata ($IC_{50} = 2.6 \mu$ M).

Pitolisant jinduċi CYP3A4, CYP1A2 u CYP2B6 *in vitro*. Interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku huma mistennija mas-sottostrati ta' CYP3A4 u CYP2B6 u permezz tal-estrapolazzjoni, l-UGTs, u s-sottostrati ta' CYP2C u P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Studji *in vitro* jindikaw li pitolisant la huwa sottostrat u lanqas inibitur ta' P-glycoproteina umana u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - breast cancer resistance protein) Pitolisant mhuwiex sottostrat ta' OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant mhuwiex inibitur sinifikanti ta' OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, jew MATE2K fil-konċentrazzjoni ttestjata. Pitolisant juri inibizzjoni akbar minn 50% lejn OCT1 (trasportaturi tal-cations organiċi 1) f'1.33 μ M, l- IC_{50} estrapolat ta' pitolisant huwa 0.795 μ M (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Pitolisant għandu half-life tal-plasma ta' 10-12-il siegħa. Wara għoti ripetut, l-istat fiss jintlaħaq wara 5-6 ijiem mill-għoti u dan iwassal għal żieda fil-livell fis-serum ta' madwar 100%. Varjabilità bejn individwu u iehor hija pjuttost għolja, xi voluntiera juru profil għoli barra min-normal (mingħajr kwistjonijiet ta' tolleranza).

L-eliminazzjoni tinkiseb prinċipalment permezz tal-awrina (madwar 63%) permezz ta' metabolit mhux konjugat inattiv (BP2.951) u metabolit konjugat ta' glycine. 25% tad-doża tiġi eliminata permezz tal-arja li tintefa l-barra u frazzjoni żgħira (<3%) tiġi rkuprata mill-ippurgar fejn l-ammont ta' pitolisant jew ta' BP2.951 kien negligibbli.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Meta doża ta' pitolisant tiġi rduppjata minn 27 għal 54 mg, l- $AUC_{0-\infty}$ jiżdied b'madwar 2.3.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

F'pazjenti ta' bejn 68 u 80 sena, il-farmakokinetiċi ta' pitolisant mhumix differenti meta mqabbla ma' dawk ta' pazjenti iżgħar fl-età (18 sa 45 sena). F'età ta' aktar minn 80 sena, il-kinetiċi wrew varjazzjoni hafifa mingħajr relevanza klinika. *Data* limitata hija disponibbli fl-anzjani. Għalhekk, id-dożaġġ għandu jiġi aġġustat skont l-istat tal-kliwi u il-fwied tagħhom (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

F'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi indebolita (fażijiet 2 sa 4 skont il-klassifikazzjoni internazzjonali tal-mard kroniku tal-kliwi, jiġifieri l-eliminazzjoni tal-kreatinina bejn 15 u 89 ml/min), is- C_{max} u l- AUC kellhom it-tendenza li jiżdiedu b'fattur ta' 2.5 mingħajr ebda impatt fuq il-half-life (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A), ma kien hemm l-ebda tibdil sinifikanti fil-farmakokinetiċi meta mqabbel ma' voluntiera normali b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B), l- AUC żdiedet b'fattur ta' 2.4, filwaqt li l-half-life rdoppja (ara sezzjoni 4.2). Il-farmakokinetiċi ta' Pitolisant wara għoti ripetut f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ma ġewx evalwati s'issa.

Metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2D6

L-esponiment għal Pitolisant kien oghla fil-metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2D6 wara doża waħda u fl-istat fiss; C_{max} u $AUC_{(0-\tau)}$ kienu madwar 2.7 darbiet u 3.2 darbiet ikbar f'Jum 1 u 2.1 darbiet u 2.4 darbiet ikbar f'Jum 7. Il-half-life fis-serum ta' Pitolisant kienet itwal fil-metabolizzaturi mhux daqstant tajbin ta' CYP2D6 mqabbla mal-metabolizzaturi estensivi.

Razza

L-effett tar-razza fuq il-metaboliżmu ta' pitolisant ma ġiex evalwat.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' pitolisant fid-doża ta' 18 mg fi tfal minn età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena b' narkolessija ġiet studjata fi prova b'doża wahda, multicentrika. B'paragun mal-esponiment f'pazjenti adulti, l'analizi tal-PK tal-Popolazzjoni b'mudell dipendenti fuq il-piż tal-ġisem, l-esponiment sistemiku għal pitolisant fid-doża ta' 18 mg kif stmat b' C_{max} u AUC_{0-10h} huwa madwar 3 darbiet oġhla fit-tfal b'piż tal-ġisem inqas minn 40 kg u darbtejn oġhla fl-adolesxenti b'piż tal-ġisem oġhla minn 40 kg imqabbel mal-adulti. Għalhekk, it-titrazzjoni tad-doża għandha tinbeda bid-doża l-iktar baxxa ta' 4.5 mg u limitata għal 18 mg fi tfal li jiżnu inqas minn 40 kg (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Wara 1 xahar fil-ġrieden, 6 xhur fil-firien u 9 xhur fix-xadini, il-livell ta' ebda effett avvers (NOAEL - no adverse effect level) kien 75, 30 u 12 mg/kg/kuljum, p.o., rispettivament, u jipprovdni margini ta' sikurezza ta' 9, 1 u 0.4, rispettivament meta mqabbel mal-espożizzjoni għall-medicina f'doża terapewtika fil-bnedmin. Fil-firien, sehhew episodji konvulsivi reversibbli temporanji f' T_{max} , li jistgħu jkunu attribwibbli għal metabolit abbondanti f'din l-ispeċi iżda mhux fil-bnedmin. Fix-xadini, fl-oġhla dozi, sinjali kliniċi relatati mas-CNS temporanji inkluż emesi, roġha u konvulsjonijiet ġew irrapportati. Fl-oġhla dozi, l-ebda tibdil istopatoloġiku ma ġie rreġistrat fix-xadini u l-firien ipprezentaw xi tibdiliet istopatoloġiċi limitati f'xi organi (fwied, duwodenu, timu, glandola adrenali u pulmuni).

Pitolisant la kien ġenotossiku u lanqas karċinogeniku.

Effett teratogeniku ta' pitolisant kien osservat f'dozi tossiċi għall-omm (livelli ta' sigurtà teratogeniċità <1 fil-firien u fil-fniek). F'dozi għoljin, pitolisant ikkawża anormalitajiet fil-morfoloġija tal-isperma u tnaqqis fil-motilità mingħajr ebda effett sinifikanti fuq l-indiċijiet tal-fertilità fil-firien irġiel u naqas il-perċentwal ta' embrijuni ħajjin u żid it-telf wara l-impjantazzjoni fil-firien nisa (margni ta' sigurtà ta' 1). Ikkawża dewmien fl-iżvilupp wara t-twelid (margni ta' sigurtà ta' 1).

Pitolisant/il-metaboliti ntwerew li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta fl-animali.

Studji tat-tossiċità fost iż-żgħar fil-firien urew li l-ġhoti ta' pitolisant f'dozi għoljin induċa mortalità relatata mad-doża u episodju konvulsiv li jista' jkun attribwibbli għal metabolit abbondanti fil-firien iżda mhux fil-bnedmin.

Pitolisant imblokka l-kanal hERG b' IC_{50} li jaqbeż il-konċentrazzjonijiet terapewtiċi u wassal għal prolongament żgħir tal-QTc fil-klieb.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku, twettqu studji dwar id-dipendenza fuq il-medicina u r-responsabbiltà dwar l-abbuż mill-medicina fil-ġrieden, ix-xadini u l-firien. Madankollu, ma tista' ssir l-ebda konkluzjoni definittiva dwar l-istudji tat-tolleranza, id-dipendenza u l-ġhoti mill-pazjent stess.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Crospovidone tip A

Talc

Magnesium stearate

Colloidal anhydrous silica

Kisja

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Wakix 4.5 mg pillola

3 snin

Wakix 18 mg pillola

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE - high density polyethylene) b'tapp b'kamin tal-polypropylene li jagħmel kull tbaġħbis fuqu evidenti u li huwa reżistenti għat-tfal b'dessikant (silica gel).

Flixxun ta' 30 jew 90 pillola miksiġin b'rita.

Wakix 4.5 mg:

Disponibbli f'pakketti li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola.

Wakix 18 mg:

Disponibbli f'pakketti li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola jew f'pakketti li fihom flixxun wieħed ta' 90 pillola jew pakketti multipli li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza
Tel: +33 (0)1 47 03 66 33
Fax: +33 (0)1 47 03 66 30

e-mail: contact@bioprojet.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31/03/2016
Data tal-aħhar tiġdid: 17/12/2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Wakix 18 mg

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

Wakix 4.5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti tar- PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq -(MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni mhux intervenzjonali (PASS): Studju dwar is-sigurtà multiċentriku, osservazzjonali ta' wara l-awtorizzazzjoni biex jiddokumenta l-użu tal-medicina ta' Wakix u biex jiġbor informazzjoni dwar is-sigurtà ta' Wakix meta użat fi prattika medikinali ta' rutina.	Rapport finali: 1Q 2025

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Wakix 4.5 mg pilloli miksijin b'rita
pitolisant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' fiha ta' pitolisant hydrochloride, ekwivalenti għal 4.45 mg ta' pitolisant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1068/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Wakix 4.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Wakix 4.5 mg pilloli miksijin b'rita
pitolisant
għal użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Wakix 18 mg pilloli miksijin b'rita
pitolisant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola ta' fiha ta' pitolisant hydrochloride, ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1068/002 30 pillola miksija b'rita
EU/1/15/1068/004 90 pillola miksija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Wakix 18 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' ĠEWWA GHAL PAKKETT MULTIPLU TA' 90 (3 x 30) PILLOLA –
MINGHAJR IL-KAXXA BLU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Wakix 18 mg pilloli miksijin b'rita
pitolisant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita ta' fiha ta' pitolisant hydrochloride, ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1068/003 90 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 30)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Wakix 18 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TAR-WRAPPER TA' BARRA FUQ IL-PAKKETT MULTIPLU TA' 90 (3 x 30)
PILLOLA IMĠEŻWRIN ĠO FOJL TRASPARENTI – LI TINKLUDI L-KAXXA BLU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Wakix 18 mg pilloli miksijin b'rita
pitolisant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita ta' fiha ta' pitolisant hydrochloride, ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1068/003 90 pillola miksija b'rita (3 fliexken ta' 30)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Wakix 18 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Wakix 18 mg pilloli miksijin b'rita
pitolisant
Għal użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

BN

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

30 pillola
90 pillola

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Wakix 4.5 mg pilloli miksijin b'rita Wakix 18 mg pilloli miksijin b'rita pitolisant

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Wakix u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Wakix
3. Kif għandek tiehu Wakix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Wakix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Wakix u għalxiex jintuża

Wakix fih is-sustanza attiva pitolisant. Din hija mediċina użata biex tittratta adulti, adolexxenti u tfal li għandhom iktar minn 6 snin b'narkolessija, bi jew mingħajr katalessija.

Narkolessija hija kundizzjoni li tikkawża nġhas eċċessiv matul il-ġurnata u tendenza li persuna torqod f'daqqa f'sitwazzjonijiet mhux adatti (attakki ta' nġhas). Katalessija hija l-feġġa ta' dgħufija jew paralizi tal-muskoli f'daqqa mingħajr ma persuna tintilef minn sensiha, b'rispons għal reazzjoni emozzjonali f'daqqa bħal rabja, biża', ferħ, daħk jew sorpriża.

Is-sustanza attiva, pitolisant, tehel mar-riċetturi fuq iċ-ċelloli fil-moħħ li huma involuti fl-istimulazzjoni tal-viġilanza. Dan jgħin biex jiġġieled in-nġhas ta' matul il-ġurnata u katalessija u jippromwovi l-istat imqajjem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Wakix

Tihux Wakix:

- Jekk inti allergiku għal pitolisant jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek problemi severi fil-fwied, għaliex pitolisant normalment jitkisser fil-fwied u jistgħu jakkumulaw livelli żejda f'pazjenti li l-funzjoni tal-fwied tagħhom tkun għet indebolita b'mod sever.
- Jekk qieghda tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Wakix jekk xi wahda minn dawn is-sitwazzjonijiet imsemmija hawn taht tapplika ghalik:

- Jekk qatt kellek ansjetà jew depressjoni bi hsibijiet li tagħmel suwiċidju.
- Jekk għandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi, minhabba li d-doża tieghek jista' jkollha bżonn li tiġi aġġustata.
- Għandek ulċera fl-istonku jew tiehu mediċini li jistgħu jirritaw l-istonku tieghek bħal mediċini kontra l-infjammazzjoni, minhabba li kienu rapportati reazzjonijiet gastrici b'Wakix.
- Jekk inti obeż jew anoressiku, minhabba li jista' jkollok tibdil fil-piż tal-ġisem tieghek (żieda jew tnaqqis) meta tkun qed tiehu Wakix.
- Jekk għandek problemi tal-qalb. It-tabib tieghek ikollu bżonn jiċċekkja dan b'mod regolari waqt li tkun qed tiehu Wakix.
- Għandek epilessija severa.

Jekk xi wahda minn dawn tapplika ghalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Wakix.

Affarijiet oħra li għandek tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek dwarhom:

Xi persuni bi storja ta' disturbi psikjatriċi rrapportaw li kellhom hsibijiet ta' suwiċidju waqt li kienu qed jieħdu din il-mediċina. Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnotta li qed tħossok depress jew għandek hsibijiet ta' suwiċidju (ara sezzjoni 4). Taf tkun trid tikkunsidra tistaqsi membru tal-familja jew ħabib qarib biex jgħinek toqghod attent għal sinjali ta' depressjoni jew bidliet oħra fl-imġiba tieghek.

Tfal

Wakix ma għanudx jittiehed minn tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Mediċini oħra u Wakix

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Wakix jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu mediċini oħrajn u mediċini oħrajn jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jaħdem Wakix. It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożi tieghek.

B'mod partikolari, għandek toqghod attent/a jekk tkun qed tiehu Wakix flimkien ma' xi antidepressanti (eż. imipramine, clomipramine u mirtazapine) u xi mediċini biex jikkuraw kundizzjonijiet allergiċi (antiĥistamini, eż. pheniramine maleate, chlorpheniramine, diphenhydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine).

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-mediċini: rifampicin (antibijotiku), phenytoin, carbamazepine u phenobarbital (użati b'mod ewlieni għall-kontroll ta' aċċessjonijiet), quinidine, digoxin (użat biex jikkontrolla ritmi mhux normali ta' taħbit tal-qalb), paroxetine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine (antidepressanti), St John's Wort (*Hypericum perforatum*) rimedju erbali għad-depressjoni, bupropion (antidepressant jew għajnuna biex wieħed jieqaf ipejjep), cinacalcet (għall-trattament ta' disturbi tal-glandola tal-paratirojde), terbinafine (użat għall-trattament ta' infezzjonijiet fungali), metformin, repaglinide (użat għall-trattament tad-dijabete), docetaxel, irinotecan (użati għall-trattament tal-kanċer), cisapride (użat għall-trattament ta' rifluss gastriku), pimozone (użat għall-trattament ta' xi mard mentali), halofantrine (għall-trattament tal-malarja), efavirenz (mediċina antivirali għall-trattament tal-HIV), morfina, paracetamol (użati għall-trattament tal-uġiġ), dabigatran (użat għall-trattament ta' problemi tal-vini), warfarin (użat għall-trattament ta' mard tal-qalb), probenecid (użat għall-trattament tal-gotta u l-artrite bil-gotta). Pitolisant jista' jintuża ma' modafinil jew sodium oxybate.

Wakix jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali, metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effikaċi jrid jintuża (ara s-sezzjoni "Tqala").

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Wakix ma għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tiegħek. M'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli sabiex wiehed ikun jaf jekk hemmx riskju partikolari assoċjat mal-użu ta' Wakix matul it-tqala. Jekk inti mara, trid tiehu kontraċettiv matul il-trattament tiegħek b'Wakix u tal-inqas sa 21 jum wara t-twaqqif tal-trattament. Peress li Wakix jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali, jrid jintuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni effikaċi.

Treddigh

Wakix jgħaddi fil-halib tas-sider fl-annimali. Pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu Wakix għandhom jieqfu jreddghu.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek toqgħod attent/a b'attivitajiet li jehtiegu attenzjoni bħal sewqan ta' karożza u maniġġ ta' makkinarju. Jekk m'intix ċert jekk il-kundizzjoni tiegħek għandhiex effett negattiv fuq il-hila tiegħek biex issuq, kellek lit-tabib tiegħek.

3. Kif għandek tuża Wakix

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Adulti

Normalment il-trattament tinbeda b'doża ta' 9 mg darba kuljum, u gradwalment din għandha tiżdied fuq tliet ġimgħat għall-aktar doża xierqa. Fi kwalunkwe hin, it-tabib tiegħek jista' jżid jew inaqqas id-doża tiegħek skont kemm taħdem tajjeb il-medicina fuqek u kemm tittolleraha tajjeb.

Jistgħu jgħaddu xi ftit tal-jiem qabel ma thoss il-benefiċċju tal-medicina u l-benefiċċju massimu normalment jinhass wara ftit ġimgħat.

Tibdilx id-doži ta' Wakix wahdek. Kwalunkwe bidla fid-dożaġġ għandha tiġi preskritta u mmonitorjata mit-tabib tiegħek.

Għal doża ta' 4.5 mg, hu pillola wahda ta' 4.5 mg.

Għal doża ta' 9 mg, hu żewġ pilloli ta' 4.5 mg.

Għal doża ta' 18 mg, hu pillola wahda ta' 18 mg.

Għal doża ta' 36 mg, hu żewġ pilloli ta' 18 mg.

Adolexxenti u tfal li għandhom iktar minn 6 snin

Il-trattament normalment jinbeda b'doża ta' 4.5 mg darba kuljum, u jiżdied gradwalment fuq tliet sa erbgħa ġimgħat għall-iktar doża xierqa (ara hawn fuq).

Jekk tiżen inqas minn 40 kg, m'għandekx tiehu iktar minn 18 mg kuljum.

Hu Wakix darba kuljum mill-halq, filgħodu mal-kolazzjon.

Tihux doża ta' Wakix wara nofsinhar minhabba li jista' jkollok diffikultajiet biex torqod.

Jekk tiehu Wakix aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli ta' Wakix, ikkuntattja lill-eqreb dipartiment tal-emergenza tal-isptar għalik jew kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih. Jista' jkollok uġiġh ta' ras, uġiġh fl-istonku, thossok

ma tiflaħx jew thossok irritabbli. Jista' jkollok ukoll diffikultajiet biex torqod. Hu dan il-fuljett miegħek kif ukoll kwalunkwe pillola li jibqgħalek miegħek.

Jekk tinsa tiehu Wakix

Jekk tinsa tiehu l-mediċina tiegħek, hu d-doża li jmiss fil-hin normali, tiħux doża doppja sabiex tagħmel tajjeb għal dik id-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Wakix

Għandek tibqa' tiehux Wakix għal sakemm ikun qallek it-tabib tiegħek. Twaqqafx Wakix f'daqqa wahdek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Jekk tinnota kwalunkwe effett sekondarju, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Diffikultà biex torqod, thossok anzjuż, thossok irritabbli, thossok imdejjaq, problemi fl-irqad
- Uġiġħ ta' ras, thoss rasek iddur (vertigo), telf tal-bilanċ, roġħda
- Thossok ma tiflaħx, rimettar, indigestjoni
- Gheja

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Għaraq
- Nuqqas jew zieda fl-aptit
- Edema
- Thossok bla sabar, nervi, tara jew tisma' affarijiet li mhumieq tabilhaqq hemm
- Tibdil fl-emozzjonijiet
- Holm mhux normali
- Tensjoni
- Diffikultà biex torqod fil-bidu tal-lejl jew f'nofs lejl jew fl-aħħar tal-lejl, diffikultà biex tibqa' rieqed, nġhas eċċessiv, ħedla
- Stat ta' indifferenza b'nuqqas ta' emozzjoni
- Hmar il-lejl
- Thossok irrekwet u ma tistax toqgħod kwiet
- Reazzjoni ta' paniku
- Hsibijiet ta' suwiċidju
- Tibdil jew zieda fl-interess sesswali
- Episodju f'daqqa u temporanju ta' dġhufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli inkontrollabbli jew moviment ta' riġel wieħed
- Disturb fl-attenzjoni
- Emigranja
- Epilessija
- Dġhufija
- Disturb fil-moviment, moviment tal-ġisem bil-mod
- Sensazzjoni ta' tneħħim, tagħrix, tingiz, jew hruq tal-ġilda
- Fazijiet f'daqqa u impreviżibbli ta' mobilità u immobilità
- Thossok instabbli
- Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, kontrazzjoni anormali jew tiġbid ta' tebqet il-ġhajn
- Tisma' hoss meta ma jkun hemm l-ebda hoss estern
- Rata ta' taħbit tal-qalb mhux normali, rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod jew mġaġġla, zieda jew tnaqqis fil-pressjoni, fwawar ta' shana

- Titwib
- Halq xott
- Dijarea, uġiġ addominali, skonfort jew uġiġ fiż-żaq (addome), stitikezza, ħruq ta' stonku, uġiġ u skonfort fl-istonku, gastrite, aċidità eċċessiva fil-passaġġ gastro-intestinali
- Ħakk, kundizzjoni tal-ġilda tal-wiċċ fejn l-imnieher u l-haddejn huma eċċezzjonalment ħomor, għaraq eċċessiv
- Uġiġ fil-gogi, uġiġ fid-dahar, ebusija fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, uġiġ fil-muskoli u fl-għadam, uġiġ fis-swaba tas-saqajn u tal-idejn
- Awrina anormali
- Fsada irregolari mill-utru
- Nuqqas ta' saħħa jew ħafna għeja, uġiġ fis-sider, telqa, edema
- Żieda fil-piż, tnaqqis fil-piż, riżultat mhux normali (ECG) tal-qalb, valuri tad-demem mhux normali relatati mal-funzjoni tal-fwied.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 f'1000 persuna):

- Telf ta' aptit, żieda fl-aptit
- Imġiba mhux normali, stat ta' konfużjoni, burdata depressa, eċċitabbiltà, sentimenti ta' skonfort emozzjonali u mentali, sensazzjoni li tara jew tisma' affarijiet li mhumiex tabilhaqq hemm meta torqod
- Telf mis-sensi, uġiġ ta' ras b'tensjoni, problemi ta' memorja, irqad ta' kwalità hażina
- Skumdità fl-addome, diffikultà jew uġiġ biex tibla', gass, infjammazzjoni tas-sistema diġestiva
- Infjezzjoni tal-ġilda, sensittività għolja b'mod anormali għax-xemx
- Uġiġ fl-għonq, uġiġ fis-sider
- Abort spontanju
- Uġiġ, għaraq bil-lejl, sens ta' oppressjoni
- Livell għoli fid-demem tal-enzima creatinine phosphokinase, kundizzjoni fiżika generali anormali, modifika tar-reġistrazzjoni elettrika tal-qalb (ECG)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina

5. Kif taħzen Wakix

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Wakix

Is-sustanza attiva hija pitolisant.

Wakix 4.5 mg pillola

Kull pillola fiha ta' pitolisant hydrochloride ekwivalenti għal 4.45 mg ta' pitolisant.

Wakix 18 mg pillola

Kull pillola fiha ta' pitolisant hydrochloride ekwivalenti għal 17.8 mg ta' pitolisant.

Is-sustanzi l-oħrajn huma microcrystalline cellulose, crospovidone tip A, talc, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, poly(vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), macrogol 3350.

Kif jidher Wakix u l-kontenut tal-pakkett

Wakix 4.5 mg jiġi bħala pillola bajda, tonda, miksija b'rita ta' 3.7 mm, mzaqqa fuq żewġ naħat immarkata b'“5” fuq naħa waħda.

Wakix 18 mg jiġi bħala pillola bajda, tonda, miksija b'rita ta' 7.5 mm, mzaqqa fuq żew naħat immarkata b'“20” fuq naħa waħda.

Wakix huwa disponibbli fi flixkun ta' 30 jew 90 pillola.

Wakix 4.5 mg: Disponibbli f'pakketti li fihom flixkun wieħed ta' 30 pillola.

Wakix 18 mg: Disponibbli f'pakketti li fihom flixkun wieħed ta' 30 pillola jew f'pakketti li fihom flixkun wieħed ta' 90 pillola jew pakketti multipli li fihom 90 (3 flixken ta' 30) pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Franza

Manifattur

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

Wakix 4.5 mg
Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

UAB Noramed
+370 5 2306499
info@noramed.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**Danmark**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland B.V.

+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

Magyarország

UAB Norameda

+370 5 2306499

info@norameda.com**Malta**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

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.

info@bioprojet.it

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.