

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Wakix 4,5 mg filmsko obložene tablete

Wakix 18 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Wakix 4,5 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, kar ustreza 4,45 mg pitolizanta.

Wakix 18 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, kar je ustreza 17,8 mg pitolizanta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Wakix 4,5 mg filmsko obložene tablete

bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom 3,7 mm in oznako „5“ na eni strani

Wakix 18 mg filmsko obložene tablete

bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom 7,5 mm in oznako „20“ na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Wakix je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več, za zdravljenje narkolepsije s katapleksijo ali brez nje (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj spanja.

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Wakix je treba uporabljati v najmanjšem učinkovitem odmerku, ki je odvisen od odziva posameznega bolnika in njegove sposobnosti prenašanja zdravila, po shemi povečevanja odmerka, ki ne sme preseči 36 mg/dan:

- 1. teden: začetni odmerek 9 mg (dve 4,5-miligramski tableti) na dan;
- 2. teden: odmerek se lahko poveča na 18 mg (ena 18-miligramska tableta) na dan ali zmanjša na 4,5 mg (ena 4,5-miligramska tableta) na dan;
- 3. teden: odmerek se lahko poveča na 36 mg (dve 18-miligramski tableti) na dan.

Odmerek se lahko na podlagi zdravnikove presoje in odziva bolnika kadar koli zmanjša (do 4,5 mg na dan) ali poveča (do 36 mg na dan).

Skupni dnevni odmerek je treba dajati v enkratnem odmerku zjutraj med zajtrkom.

Vzdrževanje učinkovitosti

Ker so podatki o dolgoročni učinkovitosti omejeni (glejte poglavje 5.1), jo mora zdravnik med zdravljenjem redno ocenjevati.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Razpoložljivi podatki pri starejših bolnikih so omejeni, zato je treba odmerjanje prilagoditi glede na stanje ledvic in jeter.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je največji dnevni odmerek 18 mg.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child-Pughovi lestvici) se lahko dnevni odmerek dva tedna po začetku zdravljenja poveča, vendar ne sme preseči največjega odmerka 18 mg (glejte poglavje 5.2).

Pitolizant je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnje C po Child-Pughovi lestvici) (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Zdravilo Wakix je treba uporabljati z optimalnim odmerkom, ki je odvisen od odziva in tolerance posameznega bolnika, po shemi povečevanja odmerka, ki ne sme preseči 36 mg/dan (18 mg/dan pri otrocih, s telesno maso manj kot 40 kg).

- 1. teden: začetni odmerek 4,5 mg (ena 4,5-miligramska tableta) na dan.
- 2. teden: odmerek se lahko poveča na 9 mg (dve 4,5-miligramski tableti) na dan.
- 3. teden: odmerek se lahko poveča na 18 mg (ena 18-miligramska tableta) na dan.
- 4. teden: pri otrocih s telesno maso 40 kg ali več, se lahko odmerek poveča na 36 mg (dve 18-miligramski tableti) na dan.

Odmerek se lahko na podlagi zdravnikove presoje in bolnikovega odziva kadarkoli zmanjša (do 4,5 mg na dan) ali poveča (do 36 mg na dan pri otrocih s telesno maso 40 kg ali več ali do 18 mg pri otrocih s telesno maso pod 40 kg).

Skupni dnevni odmerek je treba dajati v enkratnem odmerku zjutraj med zajtrkom.

Bolniki, ki slabo presnavljajo

V primerjavi z bolniki, ki imajo izrazito presnovo prek CYP2D6, so pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, opazili višjo sistemsko izpostavljenost (do trikrat večjo). To višjo izpostavljenost je treba upoštevati v režimu postopnega zviševanja odmerkov (titracije) pri zvišanju odmerka.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda okvara jeter (stopnje C po Child-Pughovi lestvici).

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Psihiatrične motnje

Pitolizant je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki so že kdaj imeli psihiatrične motnje, kot sta huda tesnoba ali huda depresija s tveganjem za samomorilne misli. O samomorilnih mislih so poročali pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami v anamnezi, ki se zdravijo s pitolizantom.

Okvara jeter ali ledvic

Pitolizant je treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic ali zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child-Pughovi lestvici) in režim odmerjanja prilagoditi v skladu s poglavjem 4.2.

Bolezni prebavil

Pri uporabi pitolizanta so poročali o želodčnih reakcijah, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo želodčne bolezni, povezane s kislino (glejte poglavje 4.8), ali kadar se daje sočasno s snovmi, ki dražijo želodec, kot so kortikosteroidi ali nesteroidni antirevmatiki.

Prehranske motnje

Pitolizant je treba previdno uporabljati pri bolnikih s hudo debelostjo ali hudo anoreksijo (glejte poglavje 4.8). Ob večji spremembi telesne mase mora zdravnik ponovno oceniti zdravljenje.

Srčne bolezni

V dveh namenskih študijah intervala QT so supratrapevtski odmerki pitolizanta (3- do 6-krat večji od terapevtskega, tj. od 108 mg do 216 mg) povzročili majhno do zmerno podaljšanje intervala QTc (10–13 ms). V kliničnih preskušanjih pri uporabi terapevtskih odmerkov pitolizanta niso opazili nobenih posebnih varnostnih signalov, povezanih s srcem. Kljub temu pa je treba bolnike s srčno boleznijo, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki podaljšajo interval QT ali za katere je znano, da povečajo tveganje za motnje repolarizacije, ali ki sočasno jemljejo zdravila, ki pomembno povečajo C_{max} in razmerje AUC pitolizanta (glejte poglavje 4.5), ali bolnike s hudo ledvično ali zmerno jetrno okvaro (glejte poglavje 4.4) pozorno spremljati (glejte poglavje 4.5).

Epilepsija

Pri velikih odmerkih na živalskih modelih so poročali o konvulzijah (glejte poglavje 5.3). V kliničnih preskušanjih so pri enem bolniku z epilepsijo poročali o poslabšanju epilepsije. Pri bolnikih s hudo epilepsijo je potrebna previdnost.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 21 dni po prekinitvi zdravljenja (glede na razpolovni čas pitolizanta/presnovkov) uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pitolizant lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev. Če ženska uporablja hormonsko kontracepcijo, je treba uporabiti dodatno metodo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Medsebojno delovanje med zdravili

Kombinaciji pitolizanta in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim razponom se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Povratni fenomen

Med kliničnimi preskušnji niso poročali o povratnem fenomenu. Vendar je treba kljub temu bolnika spremljati po prekinitvi zdravljenja.

Zloraba zdravila

Na podlagi kliničnih podatkov pitolizant nima potenciala za zlorabo oziroma je ta potencial majhen (posebna študija potenciala za zlorabo pri človeku z odmerki od 36 do 216 mg pri odraslih, in opaženi neželeni učinki, povezani z zlorabo, v študijah 3. faze).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antidepresivi

Triciklični ali tetraciklični antidepresivi (npr. imipramin, klomipramin, mirtazapin) lahko zmanjšajo učinkovitost pitolizanta, saj antagonistično delujejo na histaminski receptor H1 in lahko izničijo učinek endogenega histamina, ki se ob zdravljenju sprošča v možganih.

Antihistaminiki

Antihistaminiki (antagonisti receptorja H1), ki prehajajo krvno-možgansko pregrado (npr. feniraminijev maleat, klorfeniramin, difenidramin, prometazin, mepiramin, doksilamin), lahko zmanjšajo učinkovitost pitolizanta.

Snovi, ki podaljšajo interval QT ali za katere je znano, da povečajo tveganje za motnje repolarizacije

Kombiniranje s pitolizantom je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Zdravila, ki vplivajo na presnovo pitolizanta

- Induktorji encimov

Sočasna uporaba pitolizanta z rifampicinom v večkratnih odmerkih znatno zmanjša povprečno C_{max} in razmerje AUC pitolizanta za približno 39 % oziroma 50 %. Pri sočasni uporabi pitolizanta z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. z rifampicinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, fenitoinom) je zato potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi pitolizanta s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki močno inducira CYP3A4. Ob kombiniranju teh dveh učinkovin je potrebno klinično spremljanje in morebiti tudi prilagoditev odmerka med kombiniranim zdravljenjem ter še en teden po zdravljenju z induktorjem.

V klinični študiji z večkratnimi odmerki je kombinacija pitolizanta s probenecidom znižala AUC pitolizanta za približno 34 %.

- Zaviralci CYP2D6

Sočasna uporaba pitolizanta s paroksetinom znatno poveča povprečno C_{max} in razmerje $AUC_{0-72 \text{ ur}}$ pitolizanta, in sicer za približno 47 % oziroma 105 %. Zaradi dvakratnega povečanja izpostavljenosti pitolizantu je pri njegovi sočasni uporabi z zaviralci CYP2D6 (npr. s paroksetinom, fluoksetinom, venlafaksinom, duloksetinom, bupropionom, kinidinom, terbinafinom, cinakalcetom) potrebna previdnost. Morebiti bo treba razmisliti tudi o prilagoditvi odmerka med kombiniranim zdravljenjem.

Zdravila, na katerih presnovo lahko vpliva pitolizant

- Substrati CYP3A4 in CYP2B6

Na podlagi podatkov *in vitro* lahko pitolizant in njegovi glavni presnovki v terapevtskih koncentracijah inducirajo CYP3A4 in CYP2B6, z ekstrapolacijo pa CYP2C, UGT in P-gp. Klinični podatki o obsežnosti tega medsebojnega delovanja niso na voljo, zato se je treba kombinaciji pitolizanta in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim razponom (npr. imunosupresivov,

docetaksela, zaviralcev kinaze, cisaprida, pimozida, halofantrina) izogibati (glejte poglavje 4.4). Pri drugih substratih CYP3A4, CYP2B6 (npr. efavirenz, bupropion), CYP2C (npr. repaglinid, fenitoin, varfarin), P-gp (npr. dabigatran, digoksin) in UGT (npr. morfin, paracetamol, irinotekan) je treba biti previden in klinično spremljati njihovo učinkovitost.

Kombinaciji peroralnih kontracepcijskih sredstev in pitolizanta se je treba izogibati in uporabiti dodatno zanesljivo kontracepcijsko metodo.

- Substrati OCT1

Pitolizant več kot 50-odstotno zavira OCT1 (organske kationske prenašalce 1) pri 1,33 μM – ekstrapolirana IC_{50} pitolizanta je 0,795 μM .

Čeprav klinična pomembnost tega učinka ni ugotovljena, se priporoča previdnost, kadar se pitolizant uporablja sočasno s substratom OCT1 (npr. z metforminom (bigvanidi)) (glejte poglavje 5.2).

Pri kombinaciji pitolizanta z modafinilom ali natrijevim oksibatom so ocenjevali običajna zdravljenja za narkolepsijo pri zdravih prostovoljcih in v terapevtskih odmerkih. Opazili niso nobene klinično pomembne interakcije med zdravili z modafinilom ali z natrijevim oksibatom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 21 dni po prekinitvi zdravljenja (glede na razpolovni čas pitolizanta/presnovkov) uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pitolizant/presnovki lahko zmanjšajo učinkovitost hormonskih kontracepcijskih sredstev. Če ženska uporablja hormonsko kontracepcijo, je treba uporabiti dodatno metodo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi pitolizanta pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Študije na živalih kažejo na škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno s teratogenostjo. Pri podganah so pokazali, da pitolizant/presnovki prehajajo skozi placento (glejte poglavje 5.3).

Pitolizant se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je morebitna korist večja od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

V študiji na živalih so ugotovili izločanje pitolizanta/presnovkov v mleko. Dojenje je zato med zdravljenjem s pitolizantom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih so ugotovili učinke na parametre sperme, brez pomembnega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih, in zmanjšanje odstotka živih plodov pri samicah, ki so jim dajali zdravilo (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pitolizant ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnike z nenormalno stopnjo zaspanosti, ki jemljejo pitolizant, je treba opozoriti, da se njihova stopnja budnosti morda ne bo vrnila na normalno raven. Pri bolnikih s čezmerno dnevno zaspanostjo, vključno s tistimi, ki jemljejo pitolizant, je treba pogosto ponovno oceniti njihovo stopnjo zaspanosti in jim po potrebi svetovati, naj se izogibajo vožnji in drugim dejavnostim, ki so lahko nevarne.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi pitolizanta pri odraslih, so bili nespečnost (8,4 %), glavobol (7,7 %), navzea (4,8 %), tesnoba (2,1 %), razdražljivost (1,8 %), omotica (1,4 %), depresija (1,3 %), tremor (1,2 %), motnje spanja (1,1 %), utrujenost (1,1 %), bruhanje (1,0 %), vrtoglavica (1,0 %), dispepsija (1,0 %), povečanje telesne mase (0,9 %) in bolečina v zgornjem delu trebuha (0,9 %). Najresnejša neželena učinka sta nenormalno zmanjšanje telesne mase (0,09 %) in spontani splav (0,09 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Med kliničnimi študijami, v katerih je sodelovalo več kot 1094 bolnikov, so pri uporabi pitolizanta za narkolepsijo in druge indikacije poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so spodaj navedeni s prednostnimi izrazi po MedDRA glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), znotraj posamezne skupine pogostnosti pa so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

MedDRA System Organ Class	Pogosti	Občasni	Redki
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan tek povečan tek zastajanje tekočine	anoreksija hiperfagija motnje teka
Psihiatrične motnje	nespečnost tesnoba razdražljivost depresija motnje spanja	agitacija halucinacije vizualne, slušne halucinacije čustvena labilnost nenormalne sanje disomnija prebujanje ponoči težave pri uspavanju zgodnje prebujanje živčnost napetost apatija nočne more nemir panični napad zmanjšan libido povečan libido samomorilne misli	nenormalno vedenje stanje zmedenosti depresivno razpoloženje razdražljivost obsesivne misli disforija hipnopompne halucinacije depresivni simptomi hipnagogne halucinacije motnje umskih sposobnosti

Bolezni živčevja	glavobol omotica tremor	diskinezija motnje ravnotežja katapleksija motnja pozornosti distonija fenomen vklopa in izklopa hipersomnija migrena psihomotorična hiperaktivnost sindrom nemirnih nog somnolenca epilepsija bradikinezija parestezija	izguba zavesti tenzijski glavobol poslabšanje spomina slaba kakovost spanja
Očesne bolezni		zmanjšana ostrina vida blefarospazem	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavica	Tinitus	
Srčne bolezni		ekstrasistole bradikardija	
Žilne bolezni		hipertenzija hipotenzija vročinski oblivi	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Zehanje	
Bolezni prebavil	navzea bruhanje dispepsija	suha usta bolečina v trebuhu driska neugodje v trebuhu bolečina v zgornjem delu trebuha zaprtost gastroezofagealna refluksna bolezen gastritis bolečina v prebavilih čezmerna želodčna kislina oralna parestezija neugodje v želodcu	napihnjenost trebuha disfagija flatulenca odinofagija enterokolitis
Bolezni kože in podkožja		eritem srbenje izpuščaj hiperhidroza potenje	toksični kožni izbruh občutljivost na svetlobo
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgiya bolečina v hrbtu rigidnost mišic mišična šibkost mišično-skeletna bolečina mialgija	bolečina v vratu mišično-skeletna bolečina v prsnem košu

		bolečina v udu	
Bolezni sečil		polakisurija	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			spontani splav
Motnje reprodukcije in dojk		metroragija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	astenija bolečina v prsnem košu nenormalno počutje splošno slabo počutje edem periferni edem	bolečina nočno potenje občutek pobitosti
Preiskave		povečanje telesne mase zmanjšanje telesne mase povišana raven jetrnih encimov podaljšan interval QT na elektrokardiogramu povišan srčni utrip povišana raven gama-glutamilttransferaze	povišana raven kreatin-fosfokinaze nenormalno splošno telesno stanje abnormalnost repolarizacije na elektrokardiogramu inverzija vala T na elektrokardiogramu

Opis izbranih neželenih učinkov

Glavobol in nespečnost

Med kliničnimi študijami so poročali o epizodah glavobolov in nespečnosti (7,7 % do 8,4 %). Ti neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni. Če simptomi trajajo dlje časa, je treba razmisliti o zmanjšanju dnevnega odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Želodčne motnje

Med kliničnimi študijami so pri 3,5 % bolnikov, ki so prejeli pitolizant, poročali o želodčnih motnjah, ki so bile posledica hiperacidnosti. Ti neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni. Če trajajo dlje časa, se lahko uvede korektivno zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke.

Pediatrična populacija (od 6 do 17 let)

Pediatrično populacijo so preučevali v dvojno slepem, multicentričnem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju; skupno 73 otrok in mladostnikov z narkolepsijo s katapleksijo ali brez nje so 8 tednov zdravili s pitolizantom.

Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih je bila podobna kot pri odraslih. Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravilom, v tej populaciji so bili glavobol (11 %), nespečnost (5,5 %) in hipertenzija (2,7 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja zdravila Wakix lahko vključujejo glavobol, nespečnost, razdražljivost, navzeo in bolečino v trebuhu.

Zdravljenje

Ob prevelikem odmerjanju se priporočata hospitalizacija in spremljanje vitalnih funkcij. Jasno določenega antidota ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: <N07XX11>.

Mehanizem delovanja

Pitolizant je močan, peroralno aktiven antagonist/inverzni agonist histaminskih receptorjev H3, ki z zaviranjem histaminskih avtoreceptorjev spodbuja aktivnost histaminergičnih nevronov v možganih, pomembnega sistema, ki skrbi za budnost in katerega projekcije segajo v vse predele možganov. Poleg tega pitolizant uravnava različne sisteme živčnih prenašalcev, tako da poveča sproščanje acetilholina, noradrenalina in dopamina v možganih. Po drugi strani pri uporabi pitolizanta niso opazili povečanega sproščanja dopamina v striatumu, vključujoč nukleus akumbens.

Farmakodinamični učinki

Pitolizant pri narkoleptičnih bolnikih s katapleksijo ali brez nje poveča stopnjo in trajanje budnosti ter pozornosti čez dan, ocenjeni z objektivnimi merili za oceno sposobnosti ohranjanja budnosti (npr. test srednjega trajanja budnosti – TSTB) in pozornosti (Sustained Attention to Response Task – SART)).

Klinična učinkovitost in varnost

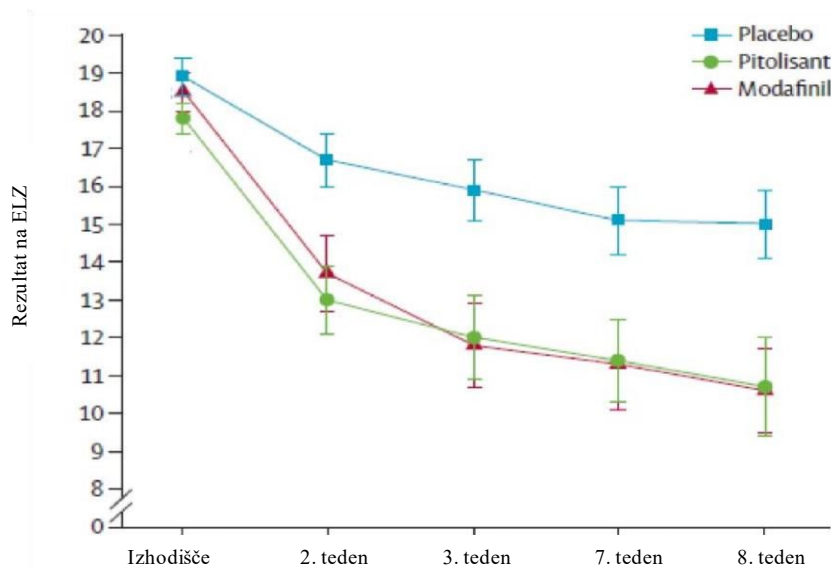
Odrasla populacija

Narkolepsija (s katapleksijo ali brez nje) je kronično stanje. Učinkovitost pitolizanta v odmerku do 36 mg enkrat na dan pri zdravljenju narkolepsije s katapleksijo ali brez nje so dokazali v dveh glavnih, 8-tedenskih, multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih z vzporednimi skupinami (Harmony I in Harmony CTP). Študija Harmony Ibis s podobnim načrtom je bila omejena na 18 mg enkrat na dan.. Podatki o dolgoročni varnosti zdravila Wakix pri tej indikaciji so na voljo v odprti dolgotrajni študiji HARMONY III.

Ključna študija (Harmony 1), dvojno slepa randomizirana študija primerjave s placebom in modafinilom (400 mg/dan) z vzporednimi skupinami in prilagodljivimi odmerki je vključevala 94 bolnikov (31 bolnikov, zdravljenih s pitolizantom, 30 s placebom in 33 z modafinilom). Začetni odmerek je znašal 9 mg enkrat na dan, nato pa so ga glede na učinkovitost in sposobnost prenašanja zdravila v enotedenskih intervalih povečali na 18 mg oziroma 36 mg enkrat na dan. Večina bolnikov (60 %) je na koncu prejela odmerek 36 mg enkrat na dan. Za oceno učinkovitosti pitolizanta pri čezmerni dnevni zaspanosti (ČDZ) so kot primarno merilo učinkovitosti uporabili rezultat na

Epworthovi lestvici zaspanosti (ELZ). Rezultati v skupini s pitolizantom so bili znatno boljši kot v skupini s placebom (povprečna razlika: $-3,33$; 95-odstotni IZ $[-5,83$ do $-0,83$]; $p < 0,05$), niso pa se bistveno razlikovali od rezultatov v skupini z modafinilom (povprečna razlika: $0,12$; 95-% IZ $[-2,5$ do $2,7$]). Stopnja prebujevalnega učinka obeh zdravilnih učinkovin je bila podobna (slika 1).

Slika 1: Sprememba rezultata na Epworthovi lestvici zaspanosti (ELZ) (povprečje $\pm$ standardna napaka povprečja) od izhodišča do 8. tedna v študiji Harmony 1



Učinek, izmerjen po Epworthovi lestvici, so podprli v dveh laboratorijskih testih budnosti in pozornosti (testu srednjega trajanja budnosti (TSTB) ($p = 0,044$) in testu ohranjanja pozornosti na nalogo odzivanja (Sustained Attention to Response Task – SART) ($p = 0,053$, statistična značilnost skoraj dosežena).

Pogostnost napadov katapleksije pri bolnikih z zadevnimi simptomi se je pri pitolizantu pomembno zmanjšala (-65 %) v primerjavi s placebom (-10 %) ($p = 0,034$). Delež dnevne katapleksije (geometrijska sredina) je bil pri pitolizantu $0,52$ ob izhodišču in $0,18$ ob zadnjem obisku, pri placebu pa $0,43$ ob izhodišču in $0,39$ ob zadnjem obisku, z razmerjem incidence $rR = 0,38$ ($0,16$; $0,93$) ($p = 0,034$).

V drugo ključno študijo (Harmony Ibis) so vključili 165 bolnikov (67 zdravljenih s pitolizantom, 33 s placebom in 65 z modafinilom). Načrt študije je bil podoben študiji Harmony I, čeprav je bil največji odmerek pitolizanta, ki ga je doseglo 75 % bolnikov, 18 mg enkrat na dan namesto 36 mg pri študiji Harmony I. Ker je pomembno neravnovesje privedlo do primerjave rezultatov z razvrščanjem centrov v skupine oziroma brez tega razvrščanja, je najbolj konzervativni pristop pokazal statistično neznačilno zmanjšanje rezultata ESS pri pitolizantu v primerjavi s placebom (pitolizant-placebo = $1,94$ z vrednostjo $p = 0,065$). Rezultati glede deleža katapleksije pri odmerku 18 mg enkrat na dan niso bili skladni z rezultati prve ključne študije (36 mg enkrat na dan).

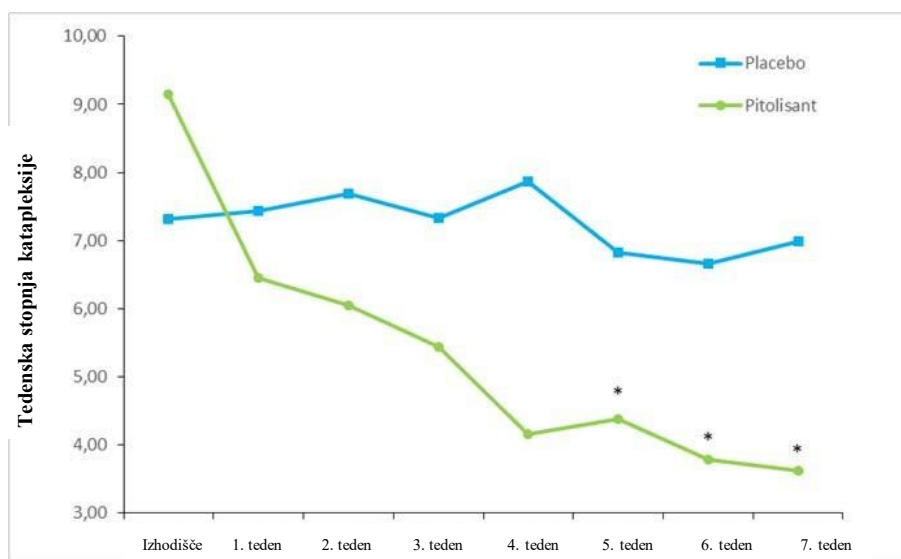
Izboljšanje dveh objektivnih preiskav budnosti in pozornosti, MWT in SART, pri pitolizantu je bilo statistično značilno v primerjavi s placebom ($p = 0,009$ oziroma $p = 0,002$) in statistično neznačilno v primerjavi modafinilom ($p = 0,713$ oziroma $p = 0,294$).

Harmony CTP, podporna dvojno slepa randomizirana študija z vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali pitolizant in placebo, je bila zasnovana za dokazovanje učinkovitosti pitolizanta pri bolnikih, ki imajo narkolepsijo s pogosto katapleksijo. Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti je bil sprememba povprečnega števila tedenskih napadov katapleksije med dvotedenskim izhodiščnim zdravljenjem in štiritedenskim ustaljenim zdravljenjem ob koncu študije. Sodelovalo je 105 narkoleptičnih bolnikov, ki so ob izhodišču imeli pogoste tedenske napade katapleksije (54

bolnikov, zdravljenih s pitolizantom, in 51 bolnikov, zdravljenih s placebom). Začetni odmerek je znašal 4,5 mg enkrat na dan, nato pa so ga glede na učinkovitost in sposobnost prenašanja zdravila v enotedenskih intervalih povečali na 9 mg, 18 mg oziroma 36 mg enkrat na dan. Večina bolnikov (65 %) je na koncu prejela odmerek 36 mg enkrat na dan.

Pri primarnem opazovanem dogodku za oceno učinkovitosti, tedenski stopnji epizod katapleksije (*Weekly Rate of Cataplexy* – WRC), so bili rezultati v skupini s pitolizantom znatno boljši kot v skupini s placebom ($p < 0,0001$), pri čemer so zabeležili progresivno 64-odstotno znižanje od izhodišča do konca zdravljenja (slika 2). Ob izhodišču je bila geometrijska sredina WRC v skupini s placebom 7,31 (mediana = 6,5 [4,5; 12]), v skupini s pitolizantom pa 9,15 (mediana = 8,5 [5,5; 15,5]). Med stabilnim obdobjem (do konca zdravljenja) se je pri bolnikih z vsaj eno epizodo katapleksije geometrično povprečje WRC v skupini s placebom zmanjšalo na 6,79 (mediana = 6 [3; 15]), v skupini s pitolizantom pa na 3,28 (mediana = 3 [1,3; 6]). Opaženi WRC v skupini s pitolizantom je bil približno polovica WRC v skupini s placebom: velikost učinka pitolizanta v primerjavi s placebom je povzeta glede na razmerje incidence rR (Pt/Pb), $rR = 0,512$; 95-% IZ (0,435 do 0,603); $p < 0,0001$). Velikost učinka pitolizanta v primerjavi s placebom na podlagi modela za WRC, ki temelji na BOCF s središčem kot fiksnim učinkom, je bila 0,581, 95-% IZ (0,493 do 0,686); $p < 0,0001$.

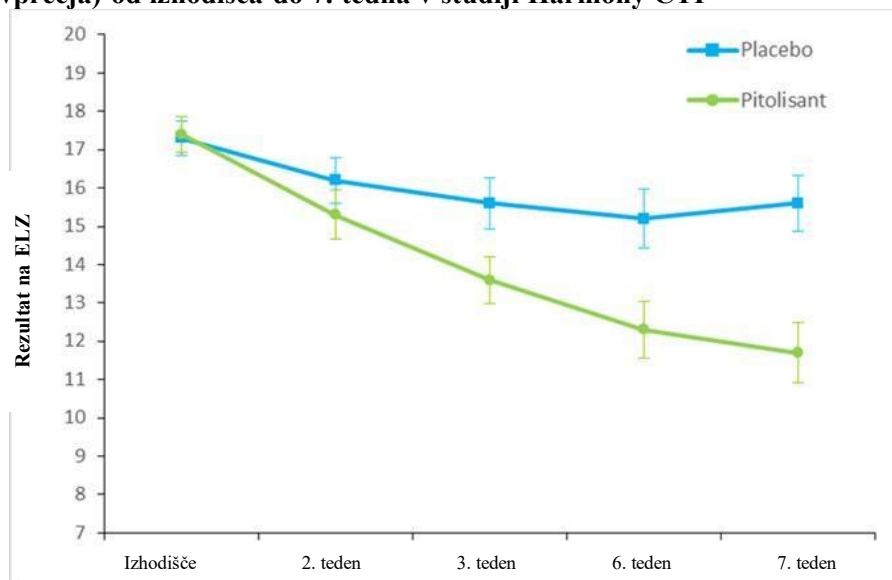
Slika 2: Sprememba števila tedenskih epizod katapleksije (geometrijska sredina) od izhodišča do 7. tedna v študiji Harmony CTP



* $p < 0,0001$ v primerjavi s placebom

Pri tej populaciji so ocenili tudi učinek pitolizanta na čezmerno dnevno zaspanost na podlagi rezultata na ELZ. V skupini s pitolizantom se je ČDZ od izhodišča do konca zdravljenja znatno zmanjšala v primerjavi s skupino s placebom, pri čemer je bila zabeležena povprečna sprememba $-1,9 \pm 4,3$ pri placebu in $-5,4 \pm 4,3$ pri pitolizantu (povprečje $\pm$ standardni odklon), ($p < 0,0001$) (slika 3). Ta učinek na ČDZ so potrdili rezultati testa srednjega trajanja budnosti (TSTB). Geometrijska sredina razmerij ($TSTB_{končno} / TSTB_{izhodiščno}$) je bilo 1,8 (95-% IZ 1,19; 2,71, $p = 0,005$). Vrednost TSTB v skupini s pitolizantom je bila 80 % večja kot v skupini s placebom.

Slika 3: Sprememba rezultata na Epworthovi lestvici zaspanosti (ELZ) (povprečje $\pm$ standardna napaka povprečja) od izhodišča do 7. tedna v študiji Harmony CTP



Odprta dolgotrajna študija 3. faze (HARMONY III) je ocenila dolgoročno varnost pitolizanta pri bolnikih z narkolepsijo (s katapleksijo ali brez nje) v 12 mesecih in je vključevala podaljšanje, ki je trajalo do 5 let. V 12-mesečno obdobje sledenja sta bila vključena 102 bolnika z narkolepsijo s katapleksijo ali brez nje. Prvo 12-mesečno obdobje je zaključilo 68 bolnikov. 2-letno obdobje sledenja je zaključilo 45 bolnikov, 3-letno obdobje sledenja 38 bolnikov, 4-letno obdobje sledenja 34 bolnikov in 5-letno obdobje sledenja 14 bolnikov.

Pri 85 % bolnikov je bil največji odmerek, ki so ga prejeli med študijo, 36 mg/dan. Po 12 mesecih zdravljenja je bilo izboljšanje ČDZ, ki se je ocenilo z rezultatom ELZ, pri preostalih bolnikih enako obsežno kot izboljšanje, ki so ga opazili v drugih preskušanjih z bolniki z narkolepsijo. Zmanjšanje povprečnega rezultata ELZ (SD) po 1 letu je bilo $-3,62$ ($4,63$).

Po 12 mesecih zdravljenja s pitolizantom se je pogostnost simptomov, kot so napadi spanja, spalna paraliza, katapleksija in halucinacije, izboljšala.

Ugotovili niso nobene velike težave z varnostjo. Opaženi rezultati za varnost so bili podobni rezultatom, o katerih so poročali v prejšnjih preskušanjih, v katerih se je pitolizant v odmerku 36 mg enkrat na dan dajal samo 3 mesece.

Pediatrična populacija

Učinkovitost pitolizanta v odmerku do 36 mg enkrat na dan pri zdravljenju narkolepsije s katapleksijo ali brez nje so pri otrocih, starih od 6 do 18 let, preučevali v 8-tedenskem, multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem paralelnem preskušanju. Vključevalo je 110 bolnikov (72 bolnikov v skupini s pitolizantom, 38 bolnikov v skupini s placebom). Začetni odmerek je znašal 4,5 mg enkrat na dan, nato pa so ga glede na učinkovitost in toleranco zdravilo v enotedenskih intervalih povečali na 18 mg oziroma 36 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s telesno maso pod 40 kg je bil največji odmerek 18 mg. Večina bolnikov (60 %) je na koncu prejela odmerek 36 mg enkrat na dan. 35 bolnikov (31,8 %) je bilo starih od 6 do 11 let, 75 bolnikov (68,2 %) pa od 12 do manj kot 18 let. Za ocenjevanje učinkovitosti pitolizanta pri čezmerni dnevni zaspanosti in katapleksiji so kot primarno merilo učinkovitosti uporabili lestvico narkolepsije Ullanlinna (UNS), ocenjeno kot sprememba od izhodišča do konca dvojno slepega obdobja. Ocenjena razlika povprečja najmanjših kvadratov (SE) [95-% IZ] za UNS med zdravljenima skupinama (pitolizant minus placebo) je bila $-3,69$ ($1,37$) [$-6,38$; $-0,99$], $p = 0,0073$. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali pediatrično lestvico dnevne zaspanosti (PDSS), delni rezultat UNS-katapleksije in tedensko oceno katapleksije (WRC). Ocenjena razlika povprečja najmanjših kvadratov (SE) [95-% IZ] za skupni rezultat PDSS med zdravljenima skupinama (pitolizant minus placebo) je bila $-3,41$ ($1,07$) [$-5,52$; $-1,31$], $p = 0,0015$. V podskupini bolnikov z narkolepsijo tipa 1, ki ob vključevanju niso imeli zahtevane minimalne stopnje katapleksije ($N = 61$ v skupini s pitolizantom; $N = 29$ v skupini s placebom), je bila ocenjena razlika povprečja najmanjših kvadratov (SE) [95-% IZ] za delni rezultat

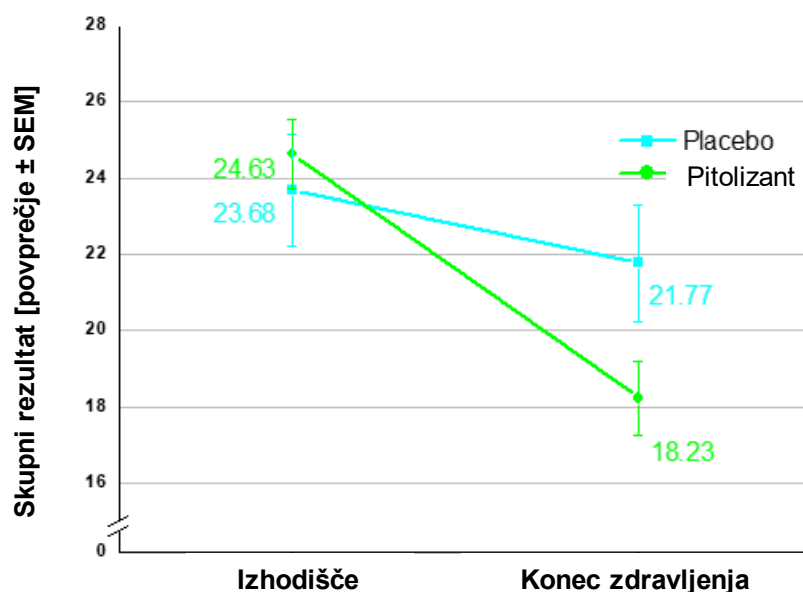
UNS-katapleksije med zdravljenima skupinama (pitolizant minus placebo) -1.77 (0.78) [-3.29; -0.24], $p=0.0229$, pri čemer je bilo razmerje ocene med WRC v skupini s pitolizantom, in WRC v skupini s placebo, prilagojeno glede na izhodišče, boljše pri pitolizantu (0,42 [95%- IZ: 0,18; 1,01], $p = 0,0540$).

Preglednica 1: pregled rezultatov učinkovitosti po 8. tednih v 3. fazi pediatrične študije

	placebo (n= 38)	pitolizant (n= 72)
Lestvica narkolepsije Ullanlinna (UNS)		
<i>Skupni rezultat</i>		
Izhodišče (povprečje) (SD)	23.68 (9.08)	24.63 (7.80)
Konec zdravljenja (povprečje) (SD)	21.77 (9.25)	18.23 (8.14)
Povprečje najmanjših kvadratov (SE) – sprememba od izhodišča	-2.60 (1.35)	-6.29 (1.14)
Ocenjen, 95% IZ		-3.69 (-6.38; -0.99)
p-vrednost		0.0073
Pediatrična lestvica dnevne zaspanosti		
Izhodišče (povprečje) (SD)	20.00 (3.49)	20.16 (3.64)
Konec zdravljenja (povprečje) (SD)	17.96 (5.60)	14.57 (5.37)
Povprečje najmanjših kvadratov (SE) – sprememba od izhodišča	-2.11 (0.89)	-5.53 (0.66)
Ocenjen, 95% IZ		-3.41 (-5.52; -1.31)
p-vrednost		0.0015
	Placebo (n= 29)	Pitolizant (n= 61)
Delni rezultat* UNS-katapleksije		
Izhodišče (povprečje) (SD)	9.03 (4.33)	8.93 (3.96)
Konec zdravljenja (povprečje) (SD)	8.07 (4.62)	6.02 (4.00)
Povprečje najmanjših kvadratov (SE) – sprememba od izhodišča	-1.12 (0.64)	-2.88 (0.44)
Ocenjen, 95% IZ		-1.77 (-3.29; -0.24)
p-vrednost		0.0229
Tedenska ocena katapleksije *		
Izhodišče (povprečje) (SD)	13.44 (26.92)	8.63 (17.73)
Povprečje najmanjših kvadratov (SE)	5.05 (0.37)	2.14 (0.27)
Ocenjen, 95% IZ		0.42 (0.18; 1.01)
p-vrednost		0.0540

*izmerjeno samo pri bolnikih z narkolepsijo tipa 1

Slika 4 Sprememba skupnega rezultata lestvice Ullanlinna (povprečje $\pm$ SEM) od izhodišča do konca zdravljenja (kompletna analiza)



Izhodišče = [rezultat V1 (D-14) + rezultat V2 (D0)]/2

Konec zdravljenja = [rezultat V6 (D49) + rezultat V7 (D56)]/2

SEM = standardna napaka povprečja

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost pitolizantu pri zdravih prostovoljcih so ocenjevali v študijah, v katerih je sodelovalo več kot 200 preskušancev, ki so prejeli enkratne odmerke pitolizanta do 216 mg največ 28 dni.

Absorpcija

Pitolizant se dobro in hitro absorbira, pri čemer se največja plazemska koncentracija pojavi približno tri ure po odmerjanju.

Porazdelitev

Pitolizant se v zelo velikem obsegu veže na beljakovine v serumu (> 90 %) in se približno enakovredno porazdeli med krvne celice in plazmo.

Biotransformacija

Značilnosti presnove pitolizanta pri človeku so v celoti znane. Glavni nekonjugirani presnovki so hidroksilirani derivati na več mestih in razcepljene oblike pitolizanta, ki vodijo do neaktivnega glavnega presnovka karboksilne kisline, ki se nahaja v urinu in serumu. Nastajajo zaradi delovanja encimov CYP3A4 in CYP2D6. Opazili so več konjugiranih presnovkov, med katerimi sta glavna (neaktivna) dva glicinska konjugata kislinskega presnovka pitolizanta in glukuronid ketonskega presnovka monohidroksi desaturiranega pitolizanta.

Kar zadeva jetrne mikrosome, pitolizant in njegovi glavni presnovki bistveno ne zavirajo delovanja citokromov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 in CYP3A4 ter izooblik uridin difosfat glukuronoziltransferaz UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7 pri koncentracijah do 13,3 μ M, kar je bistveno večja koncentracija od tistih, ki se pojavijo pri terapevtskih odmerkih. Pitolizant je zmerno močan zaviralec CYP2D6 (IC_{50} = 2,6 μ M).

Pitolizant *in vitro* inducira CYP3A4, CYP1A2 in CYP2B6. Klinično pomembne interakcije so pričakovane pri substratih CYP3A4 in CYP2B6 ter z ekstrapolacijo pri substratih UGT, CYP2C in P-gp (glejte poglavje 4.5).

Študije *in vitro* so pokazale, da pitolizant ni ne substrat ne zaviralec humanega P-glikoproteina in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP). Pitolizant ni substrat OATP1B1 in OATP1B3. Pitolizant pri preskušanih koncentracijah ni bistveno zaviral OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 in MATE2K. Pitolizant več kot 50-odstotno zavira OCT1 (organske kationske prenašalce 1) pri 1,33 μM – ekstrapolirana IC_{50} pitolizanta je 0,795 μM (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Plazemski razpolovni čas pitolizanta je 10–12 ur. Pri ponavljajočem dajanju zdravila se stanje dinamičnega ravnovesja vzpostavi po 5–6 dneh dajanja, kar povzroči povečanje serumske koncentracije za približno 100 %. Interindividualna variabilnost je precej velika, saj so pri nekaterih prostovoljcih opazili velika odstopanja (brez težav s prenašanjem zdravila).

Izločanje v glavnem poteka z urinom (približno 63 %) prek neaktivnega nekonjugiranega presnovka (BP2.951) in presnovka, konjugiranega z glicinom. 25 % odmerka se izloči z izdihanim zrakom, majhen delež (< 3 %) pa se izloči z blatom, v katerem je količina pitolizanta ali BP2.951 zanemarljiva.

Linearnost/nelinearnost

Po podvojitvi odmerka pitolizanta s 27 na 54 mg se $\text{AUC}_{0-\infty}$ poveča za približno 2,3-krat.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Farmakokinetika pitolizanta pri bolnikih, starih od 68 do 80 let, ni drugačna kot pri mlajših bolnikih (starih od 18 do 45 let). Pri starejših od 80 let je kinetika rahlo drugačna, vendar ne v klinično pomembni meri. Razpoložljivi podatki pri starejših bolnikih so omejeni, zato je treba odmerjanje prilagoditi glede na stanje ledvic in jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (stadij 2 do 4 po mednarodni klasifikaciji kronične bolezni ledvic, tj. očistek kreatinina med 15 in 89 ml/min) sta bili C_{max} in AUC povečani za 2,5-krat, kar pa ni vplivalo na razpolovni čas (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (stopnje A po Child-Pughovi lestvici) farmakokinetika ni bila bistveno drugačna kot pri normalnih zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (stopnje B po Child-Pughovi lestvici) se je AUC povečala za 2,4-krat, podvojil pa se je tudi razpolovni čas (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetike pitolizanta po ponavljajočem odmerjanju pri bolnikih z okvaro jeter še niso ovrednotili.

Bolniki, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6

Izpostavljenost pitolizantu je bila pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja C_{max} in $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ 1. dan približno 2,7-krat in 3,2-krat višja, 7. dan pa 2,1-krat in 2,4-krat višja. V primerjavi z bolniki, ki imajo izrazito presnovo, je bil pri bolnikih, ki slabo presnavljajo prek CYP2D6, razpolovni čas pitolizanta v serumu daljši.

Rasa

Vpliv rase na presnovo pitolizanta ni bil ovrednoten.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pitolizanta v odmerku 18 mg pri otrocih z narkolepsijo, starih od 6 do manj kot 18 let, so preučevali v multicentričnem preskušanju z enkratnim odmerkom. Pri analizi farmakokinetike populacije z modelom, odvisnim od telesne mase, in v primerjavi z odraslimi bolniki je bila sistemska izpostavljenost pitolizantu v odmerku 18 mg, ocenjena s C_{max} in $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$, 3-krat

večja pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg, in 2-krat večja pri mladostnikih s telesno maso nad 40 kg, v primerjavi z odraslimi. Titracijo odmerka bi bilo potrebno uvesti pri najnižjem odmerku 4,5 mg in omejiti na 18 mg pri otrocih, ki tehtajo manj kot 40 kg (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Odmerek, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je pri miših po 1 mesecu, pri podganah po 6 mesecih in pri opicah po 9 mesecih znašal 75, 30 oziroma 12 mg/kg/dan peroralno, kar pomeni varnostni faktor 9, 1 oziroma 0,4, če to primerjamo z izpostavljenostjo človeka zdravilu pri terapevtskem odmerku. Pri podganah so se pri T_{max} pojavile prehodne reverzibilne konvulzivne epizode, ki so lahko posledica velike količine presnovka pri tej vrsti, kar pa ne velja za človeka. Pri opicah so pri največjih odmerkih poročali o prehodnih kliničnih znakih, povezanih z osrednjim živčevjem, ki so vključevali bruhanje, tremor in konvulzije. Pri največjih odmerkih pri opicah niso zabeležili nobenih histopatoloških sprememb, pri podganah pa so v nekaterih organih (jetra, dvanajstnik, timus, nadledvična žleza in pljuča) opazili nekaj manjših histopatoloških sprememb.

Pitolizant ni bil genotoksičen in kancerogen.

Teratogeni učinek pitolizanta so opazili pri odmerkih, toksičnih za mater (varnostni faktor teratogenosti < 1 pri podganah in kuncih). V velikih odmerkih je pitolizant sprožil abnormalnosti morfologije sperme in zmanjšal gibljivost brez kakršnega koli pomembnega učinka na indekse plodnosti pri podganjih samcih ter zmanjšal odstotek živih zanositev in povečal izgubo po nidaciji pri podganjih samicah (varnostni indeks 1). Povzročil je zapoznel postnatalni razvoj (varnostni indeks 1).

Pri živalih so pokazali, da pitolizant/presnovki prehajajo skozi placento.

Študije toksičnosti pri podganjih mladičih so pokazale, da je dajanje pitolizanta v velikih odmerkih povzročilo z odmerkom povezano smrt in konvulzivne epizode, ki jih je mogoče pripisati obilici presnovkov, ki se pojavljajo pri tej živalski vrsti, ne pa tudi pri ljudeh.

Pri psih je pitolizant zaviral kanalčke hERG, pri čemer je IC_{50} presegel terapevtske koncentracije, in sprožil rahlo podaljšanje intervala QTc.

V predkliničnih študijah so odvisnost od zdravila in nagnjenost k zlorabi zdravila preučevali pri miših, opicah in podganah. Vendar glede tolerance, odvisnosti in nenadzorovane zlorabe ni mogoče postaviti gotovih zaključkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon tipa A
smukec
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Obloga

Poli(vinilalkohol)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3350
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Wakix 4,5 mg tableta
3 leta

Wakix 18 mg tableta
3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko navojno zaporko, ki omogoča preverjanje, ali je bila nedovoljeno odprta, s sušilnim sredstvom (silikagel).

Steklenička s 30 ali 90 filmsko obloženimi tabletami.

Wakix 4,5 mg

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami.

Wakix 18 mg

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami ali v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 90 tabletami ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje po 90 tablet (3 plastenke s 30 tabletami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Francija
Tel.: +33 (0)1 47 03 66 33
Faks: +33 (0)1 47 03 66 30
E-pošta: contact@bioprojet.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31/03/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 17/12/2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): multicentrična, opazovalna varnostna študija v obdobju trženja zdravila za dokumentiranje uporabe zdravila Wakix in zbiranje podatkov o varnosti zdravila Wakix, kadar se uporablja v redni klinični praksi.	Končno poročilo: 1. tromesečje 2025

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Wakix 4,5 mg filmsko obložene tablete
pitolizant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, kar je enako 4,45 mg pitolizanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1068/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Wakix 4,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Wakix 4,5 mg filmsko obložene tablete
pitolizant
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 tablet

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJI ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Wakix 18 mg filmsko obložene tablete
pitolizant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, kar je enako 17,8 mg pitolizanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1068/002 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1068/004 90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Wakix 18 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**NOTRANJA ŠKATLA V SKUPNEM PAKIRANJU PO 90 TABLET (3 x 30) – BREZ
PODATKOV ZA 'MODRO OKENCE'**

1. IME ZDRAVILA

Wakix 18 mg filmsko obložene tablete
pitolizant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, kar je enako 17,8 mg pitolizanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet. Enota v skupnem pakiranju, prodaja posameznih enot ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1068/003 90 filmsko obloženih tablet (3 platenke s 30 tabletami)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Wakix 18 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA NALEPKA NA SKUPNEM PAKIRANJU PO 90 TABLET (3 x 30), ZAVITEM V PROZORNO FOLIJO – S PODATKI ZA 'MODRO OKENCE'

1. IME ZDRAVILA

Wakix 18 mg filmsko obložene tablete
pitolizant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, kar je enako 17,8 mg pitolizanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 90 filmsko obloženih tablet (3 platenke s 30 tabletami)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1068/003 90 filmsko obloženih tablet (3 platenke s 30 tabletami)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Wakix 18 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Wakix 18 mg filmsko obložene tablete
pitolizant
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 tablet
90 tablet

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Wakix 4,5 mg filmsko obložene tablete Wakix 18 mg filmsko obložene tablete pitolizant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo?

1. Kaj je zdravilo Wakix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Wakix
3. Kako jemati zdravilo Wakix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Wakix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Wakix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Wakix vsebuje učinkovino pitolizant. Je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od 6 let, ki imajo narkolepsijo s katapleksijo ali brez nje.

Narkolepsija je bolezen, ki povzroča čezmerno dnevno zaspanost in nagnjenost k temu, da oseba nenadoma zaspi v neprimernih situacijah (napadi spanja). Katapleksija je nenadna izguba mišične moči ali paraliza brez izgube zavesti, ki se pojavi ob nenadnem čustvenem odzivu, kot je jeza, strah, veselje, smeh ali presenečenje.

Učinkovina, pitolizant, se veže na receptorje na celicah v možganih, ki sodelujejo pri spodbujanju budnosti. To pomaga pri premagovanju dnevne zaspanosti in katapleksije ter poveča budnost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Wakix

Ne jemljite zdravila Wakix:

- če ste alergični na pitolizant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z jetri, saj se pitolizant običajno razgrajuje v jetrih in se pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter lahko začne kopičiti v čezmernih količinah;
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo Wakix, se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če ste kdaj imeli tesnobo ali depresijo s samomorilnimi mislimi;
- če imate težave z jetri ali ledvicami, saj bo vaš odmerek morda treba prilagoditi;
- če imate želodčno razjedo ali jemljete zdravila, ki lahko razdražijo želodec, kot so zdravila proti vnetju, saj so pri zdravilu Wakix poročali o želodčnih reakcijah,
- če ste debeli ali anoreksični, saj se med jemanjem zdravila Wakix vaša telesna masa lahko spremeni (poveča ali zmanjša);
- če imate težave s srcem. Medtem ko boste jemali zdravilo Wakix, bo vaš zdravnik moral to redno preverjati;
- če imate hudo epilepsijo.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Wakix posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Druge zadeve, o katerih se morate pogovoriti z zdravnikom ali farmacevtom:

Nekatere osebe s psihiatričnimi motnjami v anamnezi so med jemanjem tega zdravila poročale o samomorilnih mislih. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če opazite, da ste depresivni ali imate samomorilne misli (glejte poglavje 4). Morda bo koristno, da družinskega člana ali dobrega prijatelja prosite, naj bo pozoren na znake depresije ali druge spremembe v vašem vedenju.

Otroci

Otroci, mlajši od 6 let, zdravila Wakix ne smejo jemati.

Druga zdravila in zdravilo Wakix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Wakix lahko vpliva na način delovanja drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na način delovanja zdravila Wakix. Zdravnik bo morda moral prilagoditi vaš odmerek.

Še posebej previdni morate biti, če zdravilo Wakix jemljete sočasno z določenimi antidepresivi (npr. z imipraminom, klomipraminom in mirtazapinom) ter določenimi zdravili za zdravljenje alergij (antihistaminiki, kot so feniraminijev maleat, klorfeniramin, difenidramin, prometazin in mepiramin, doksilamin).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil: rifampicin (antibiotik), fenitoin, karbamazepin in fenobarbital (uporabljajo se predvsem za nadzorovanje epileptičnih napadov), kinidin, digoksin (uporabljata se za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma), paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin (antidepresivi), šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora proti depresiji, bupropion (antidepresiv ali zdravilo za pomoč pri opuščanju kajenja), cinakalcet (za zdravljenje bolezni obščitničnih žlez), terbinafin (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb), metformin, repaglinid (uporabljata se za zdravljenje sladkorne bolezni), docetaksel, irinotekan (uporabljata se za zdravljenje raka), cisaprid (uporablja se za zdravljenje želodčnega refluksa), pimoizid (uporablja se za zdravljenje nekaterih duševnih motenj), halofantrin (za zdravljenje malarije), efavirenz (protivirusno zdravilo za zdravljenje okužbe s HIV), morfin, paracetamol (uporabljata se za zdravljenje bolečine), dabigatran (uporablja se za zdravljenje težav z žilami), varfarin (uporablja se za zdravljenje srčnih bolezni), probenecid (uporablja se za zdravljenje protina in uričnega artritisa). Pitolizant se lahko uporablja skupaj z modafinilom ali natrijevim oksibatom.

Zdravilo Wakix lahko zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije, zato je treba uporabljati dodatno metodo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje „Nosečnost“).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Wakix ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če vam to naroči zdravnik. Na voljo je premalo podatkov, da bi lahko vedeli, ali je z uporabo zdravila Wakix med nosečnostjo povezano kakšno posebno tveganje. Če ste ženska, morate med zdravljenjem z zdravilom Wakix in še vsaj 21 dni po koncu zdravljenja uporabljati kontracepcijo. Ker lahko zdravilo Wakix zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije, je treba uporabljati dodatno metodo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Zdravilo Wakix prehaja v mleko pri živalih. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Wakix, morajo prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Bodite previdni pri dejavnostih, ki zahtevajo pozornost, na primer pri vožnji in upravljanju strojev. Če niste prepričani, ali vaše stanje negativno vpliva na vašo sposobnost vožnje, se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Wakix

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli

Zdravljenje se običajno začne z odmerkom 9 mg enkrat na dan, ki se nato tri tedne postopoma povečuje do najprimernejšega odmerka. Zdravnik lahko vaš odmerek kadarkoli poveča ali zmanjša, kar je odvisno od tega, kako dobro zdravilo pri vas deluje in kako dobro ga prenašate.

Morda bo preteklo nekaj dni, preden boste občutili ugodne učinke zdravila, največji učinki pa se običajno pojavijo po nekaj tednih.

Odmerkov zdravila Wakix ne smete spreminjati sami. Vsako spremembo odmerjanja mora predpisati in nadzorovati zdravnik.

Za odmerek 4,5 mg vzemite eno 4,5-miligramsko tableto.

Za odmerek 9 mg vzemite dve 4,5-miligramski tableti.

Za odmerek 18 mg vzemite eno 18-miligramsko tableto.

Za odmerek 36 mg vzemite dve 18-miligramski tableti.

Mladostniki in otroci, starejši od 6 let

Zdravljenje se običajno začne z odmerkom 4,5 mg enkrat na dan, ki se nato tri do štiri tedne postopoma povečuje do najprimernejšega odmerka (glejte zgoraj).

Če imate manj kot 40 kg, ne smete vzeti več kot 18 mg na dan.

Zdravilo Wakix jemljite enkrat na dan skozi usta, in sicer zjutraj ob zajtrku.

Odmerka zdravila Wakix ne vzemite popoldan, saj bi lahko imeli težave s spanjem.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Wakix, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Wakix, takoj pokličite na oddelek za nujno medicinsko pomoč v najbližji bolnišnici ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pojavijo se lahko glavoboli, bolečina v želodcu, slabost ali razdražljivost. Prav tako lahko imate težave s spanjem. S seboj vzemite to navodilo za uporabo in preostale tablete.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Wakix

Če pozabite vzeti zdravilo, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času, ne vzemite pa dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Wakix

Zdravilo Wakix jemljite toliko časa, kot vam je naročil zdravnik. Zdravila Wakix ne smete nenadoma prenehati jemati po lastni presoji.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- težave pri spanju, občutek tesnobe, občutek razdraženosti, občutek depresije, težave s spanjem,
- glavobol, občutek „vrtenja“ (vrtoglavica), izguba ravnotežja, tresenje,
- slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, težave s prebavo,
- utrujenost.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- potenje,
- zmanjšan ali povečan tek,
- otekanje,
- občutek nemira, živčnost, bolnik vidi ali sliši stvari, ki jih v resnici ni,
- nihajoča čustva,
- nenormalne sanje,
- napetost
- težave pri uspanju na začetku noči, med njo ali ob njenem koncu, težave z vzdrževanjem spanja, čezmerna zaspanost, somnolenca,
- stanje brezbriznosti s pomanjkanjem čustev,
- nočne more,
- občutek nemira in nezmožnost mirovanja,
- panična reakcija,
- samomorilne misli,
- spremenjena ali povečana želja po spolnosti,
- nenadna in začasna epizoda mišične šibkosti, nenadzorovani mišični krči ali premikanje ene noge,
- motnje pozornosti,
- migrena,
- epilepsija,
- šibkost,
- motnje gibanja, počasno premikanje telesa,
- občutek mravljinčenja, žgečkanja, pikanja ali žarenja na koži,
- nenadne in nepredvidljive faze gibljivosti in negibljivosti,
- občutek nestabilnosti,
- zmanjšana ostrina vida, nenormalno krčenje ali trzanje očesne veke,
- slišanje zvoka, kadar ni prisoten noben zunanji zvok,
- nenormalen srčni utrip, počasen ali hiter srčni utrip, povišan ali znižan krvni tlak, vročinski oblivi,
- zehanje,
- suha usta,

- driska, bolečina v trebuhu, nelagodje ali bolečina v trebuhu, zaprtost, zgaga, bolečina in neugodje v želodcu, gastritis, čezmerna kislina v prebavilih,
- srbenje, prizadetost kože na obrazu, pri kateri so nos in lica nenormalno rdeči, čezmerno potenje,
- bolečina v sklepih, bolečina v hrbtu, mišična togost, mišična šibkost, bolečina v mišicah in kosteh, bolečina v prstih na nogah in rokah,
- nenormalno izločanje urina,
- neredna maternična krvavitve,
- izguba moči ali izjemna utrujenost, bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje, otekanje,
- povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase, nenormalni srčni izvidi (EKG), nenormalne krvne vrednosti, povezane z delovanjem jeter.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- izguba teka, povečan tek,
- nenormalno vedenje, stanje zmedenosti, depresivno razpoloženje, vzdražljivost, občutki čustvenega in duševnega nelagodja, občutek videnja ali slišanja stvari med spanjem, ki jih v resnici ni,
- izguba zavesti, tenzijski glavobol, težave s spominom, slaba kakovost spanja,
- nelagodje v trebuhu, težave ali bolečina pri požiranju, vetrovi, vnetje prebavil,
- okužba kože, neobičajno velika občutljivost na sončno svetlobo,
- bolečina v vratu, bolečina v prsnem košu,
- spontani splav,
- bolečina, nočno potenje, občutek pobitosti,
- visoka raven encima kreatin-fosfokinaze v krvi, nenormalno splošno telesno stanje, sprememba pri električnem zaznavanju delovanja srca (EKG).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Wakix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Wakix

Učinkovina je pitolizant.

Wakix 4,5 mg tableta

Ena tableta vsebuje pitolizantjev klorid, kar ustreza 4,45 mg pitolizanta.

Wakix 18 mg tableta

Ena tableta vsebuje pitolizantijev klorid, kar ustreza 17,8 mg pitolizanta.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krosipovidon tip A, smukec, magnezijev stearat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, poli(vinilalkohol), titanov dioksid (E 171) in makrogol 3350.

Izgled zdravila Wakix in vsebina pakiranja

Zdravilo Wakix 4,5 mg je v obliki okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete s premerom 3,7 mm in oznako „5“ na eni strani.

Zdravilo Wakix 18 mg je v obliki okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete s premerom 7,5 mm in oznako „20“ na eni strani.

Zdravilo Wakix je na voljo v plastenki s 30 ali 90 tabletami.

Wakix 4,5 mg: na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami.

Wakix 18 mg: na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko s 30 tabletami ali v pakiranjih, ki vsebujejo po 1 plastenko z 90 tabletami ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje po 90 tablet (3 plastenke s 30 tabletami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Pariz
Francija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

UAB Norameda
+370 5 2306499
info@norameda.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 Norameda

+370 5 2306499

info@norameda.com**Danmark**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland

B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com**Malta**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

info@bioprojet.de**Nederland**

Bioprojet Benelux N.V.

088 34 34 100

info@bioprojet.nl**Eesti**

UAB Norameda Eesti filiaal

+372 514 2118

info@norameda.com**Norge**

Zambon Sweden, filial of Zambon Nederland

B.V.

+46 (0)10 33 50 800

contact@zambongroup.com**Ελλάδα**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Österreich**

Bioprojet Deutschland GmbH

030/3465 5460-0

info@bioprojet.de**España**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Polska**

Norameda Polska Sp. z o.o.

+48 504 278 778

info.pl@norameda.com**France**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Portugal**

Ferrer Portugal, S.A

00351 214 449 600

geral-pt@ferrer.com**Hrvatska**

Lenis farmacevtika d.o.o.

+386 1 23 50 700

info@lenis.si**România**

GTS Solution

+40 21 528 02 92

info@gotosolution.com**Ireland**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Slovenija**

Lenis farmacevtika d.o.o.

+386 1 23 50 700

info@lenis.si**Ísland**

Bioprojet Pharma

0033 (0)1 47 03 66 33

contact@bioprojet.com**Slovenská republika**

BIOXA Therapeutics s.r.o.

+421 907 927 010

info@bioxa.sk

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Norameda pārstāvniecība
+371 29272107
info@norameda.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.