

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om hvordan du rapporterer bivirkninger.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Wakix 4,5 mg filmdrasjerte tabletter

Wakix 18 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Wakix 4,5 mg filmdrasjert tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid, som tilsvarer 4,45 mg pitolisant.

Wakix 18 mg filmdrasjert tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid, som tilsvarer 17,8 mg pitolisant.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Wakix 4,5 mg filmdrasjert tablett

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med diameter 3,7 mm, merket med «5» på den ene siden.

Wakix 18 mg filmdrasjert tablett

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett med diameter 7,5 mm, merket med «20» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Wakix er indisert for voksne, ungdom og barn fra 6 år for behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi (se også pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal startes av en lege med erfaring i behandling av søvnforstyrrelser.

Dosering

Voksne

Wakix skal brukes med lavest mulig effektiv dose, avhengig av responsen og toleransen hos den enkelte pasient, i samsvar med en opptitreringsplan, uten å overskride dosen på 36 mg/dag:

- Uke 1: Startdose på 9 mg (to tabletter på 4,5 mg) per dag.
- Uke 2: Dosen kan økes til 18 mg (én tablett på 18 mg) per dag eller reduseres til 4,5 mg (én tablett på 4,5 mg) per dag.
- Uke 3: Dosen kan økes til 36 mg (to tabletter på 18 mg) per dag.

Dosen kan når som helst reduseres (ned til 4,5 mg per dag) eller økes (opptil 36 mg per dag) etter legens skjønn og pasientens respons.

Den totale dagsdosen skal administreres som en enkeltdose om morgenen sammen med frokost.

Opprettholdelse av effekt

Ettersom data for langtidseffekt er begrenset (se pkt. 5.1), skal behandlingens kontinuerlige effekt regelmessig vurderes av legen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Begrenset data er tilgjengelig for eldre. Derfor skal dosen justeres i forhold til nyre- og leverstatus.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er maksimal dagsdose 18 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) to uker etter behandlingsstart kan dagsdosen økes uten at maksdosen på 18 mg overskrides (se pkt. 5.2).

Pitolisant er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3).

Ingen justering av dose er nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Wakix skal brukes med den optimale dosen i henhold til en opptitreringsplan, avhengig av respons og toleranse hos den enkelte pasient. Dosen skal ikke overskride 36 mg/dag (18 mg/dag hos barn som veier mindre enn 40 kg).

- Uke 1: Innledende dose på 4,5 mg (én tablett på 4,5 mg) per dag.
- Uke 2: Dosen kan økes til 9 mg (to tabletter på 4,5 mg) per dag.
- Uke 3: Dosen kan økes til 18 mg (én tablett på 18 mg) per dag.
- Uke 4: Hos barn som veier 40 kg eller mer, kan dosen økes til 36 mg (to tabletter på 18 mg) per dag.

Dosen kan når som helst reduseres (ned til 4,5 mg per dag) eller økes (opptil 36 mg per dag hos barn som veier 40 kg eller mer og 18 mg per dag hos barn som veier mindre enn 40 kg) etter legens skjønn og pasientens respons.

Den totale daglige dosen skal administreres som en enkeltdose om morgenen sammen med frokost.

Langsomme omsettere

Ved sammenligning med raske CYP2D6-omsettere, observeres høyere systemisk opptak (opptil 3 ganger) hos langsomme CYP2D6-omsettere. Ved opptitrering skal økning av doser ta hensyn til dette høyere opptaket.

Administrasjonsmåte

For peroral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Psykiatriske lidelser

Pitolisant skal administreres med forsiktighet hos pasienter med tidligere psykiatriske lidelser som sterk angst eller alvorlig depresjon med selvmordstanker. Selvmordstanker er rapportert hos pasienter med tidligere psykiske lidelser som har blitt behandlet med pitolisant.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Pitolisant skal administreres med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og doseregimet skal tilpasses i henhold til pkt. 4.2.

Gastrointestinale sykdommer

Det er rapportert om gastriske sykdomsreaksjoner med pitolisant. Pitolisant skal derfor administreres med forsiktighet hos pasienter med syrerelaterte gastriske sykdommer (se pkt. 4.8) eller når administrert sammen med gastrisk irriterende medisiner som kortikosteroider eller NSAID.

Ernæringsbetingede sykdommer

Pitolisant skal administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig fedme eller alvorlig anoreksi (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår signifikant vektendring, skal behandlingen revurderes av legen.

Hjertesykdommer

I to dedikerte QT-studier gav supratherapeutiske doser med pitolisant (3–6 ganger terapeutisk dose, det vil si 108 mg til 216 mg) mild til moderat forlengelse av QTc-intervallet (10–13 ms). I kliniske studier ble det ikke identifisert noen spesifikke signaler om hjertesikkerhet ved terapeutiske doser med pitolisant. Likevel skal pasienter med hjertesykdom, samtidig administrasjon av andre QT-forlengende legemidler, med kjent økt risiko for repolariseringsforstyrrelser, samtidig administrasjon av legemidler som betraktelig øker C_{max} og AUC-forhold for pitolisant (se pkt. 4.5) eller pasienter med alvorlig nyre- eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4) overvåkes nøye (se pkt. 4.5).

Epilepsi

Kramper ble rapportert ved høye doser på testdyr (se pkt. 5.3). I kliniske forsøk ble en forverring av epilepsi rapportert for en pasient med epilepsi. Utvis forsiktighet overfor pasienter med alvorlig epilepsi.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 21 dager etter avsluttet behandling (basert på halveringstid for pitolisant/metabolitter). Pitolisant kan redusere effekten av hormonbasert prevensjon. Derfor skal en alternativ metode for sikker prevensjon benyttes hvis den kvinnelige pasienten bruker hormonbasert prevensjon (se pkt. 4.5 og 4.6).

Legemiddelinteraksjoner

Kombinasjonen av pitolisant med substrater av CYP3A4 og en smal terapeutisk margin skal unngås (se pkt. 4.5).

Rebound-effekt

Ingen rebound-effekt ble rapportert under kliniske forsøk. Men avsluttet behandling skal overvåkes.

Legemiddelmisbruk

Pitolisant har vist manglende eller lavt misbrukspotensial i henhold til kliniske data (spesifikk human studie av misbrukspotensial ved doser fra 36 opptil 216 mg hos voksne, og observerte misbruksrelaterte bivirkninger i fase 3-studier).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antidepressiver

Tri- eller tetrasykliske antidepressiver (f.eks. imipramin, klomipramin, mirtazapin) kan svekke effekten av pitolisant siden de utviser histamin H1-reseptorantagonistaktivitet og kan oppheve effekten av det endogene histaminet som medikamentet frigjør i hjernen.

Antihistaminer

Antihistaminer (H1-reseptorantagonister) som krysser blod-hjernebarrieren (f.eks. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenydramin, prometazin, mepyramin, doksylin) kan svekke effekten av pitolisant.

QT-forlengende substanser eller med kjent økt risiko for repolariseringsforstyrrelser

Kombinasjon med pitolisant skal utføres under nøye overvåking (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Legemidler som påvirker metabolismen av pitolisant

- Enzymindusere

Samtidig administrasjon av pitolisant og rifampicin i flere doser gir en signifikant reduksjon av gjennomsnittlig C_{max} - og AUC-forhold for pitolisant på ca. henholdsvis 39 % og 50 %. Det skal derfor utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av pitolisant og potente CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin). Johannesurt (*Hypericum perforatum*) har sterk CYP3A4-induserende effekt, og det skal derfor utvises forsiktighet hvis Johannesurt brukes sammen med pitolisant. Pasienten skal overvåkes klinisk hvis begge virkestoffene kombineres, og dosen bør justeres under kombinasjonsbehandling og en uke etter behandling med induktoren. I en klinisk studie med gjentatt dosering, reduseres AUC for pitolisant med ca. 34 % ved kombinasjon av pitolisant og probenecid.

- CYP2D6-hemmere

Samtidig administrasjon av pitolisant og paroksetin gir en signifikant økning av gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-72 t} forhold for pitolisant på henholdsvis ca. 47 % og 105 %. Grunnet den doble økningen av pitolisant-eksponeringen bør det utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon med CYP2D6-hemmere (f.eks. paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin, bupropion, kinidin, terbinafin, cinacalcet). Dosejustering bør vurderes under kombinasjonsbehandling.

Legemidler som pitolisant kan påvirke metabolismen

- CYP3A4 og CYP2B6 substrater

Basert på *in vitro* data kan pitolisant og hovedmetabolittene fremkalle CYP3A4 og CYP2B6 ved terapeutiske konsentrasjoner og ved ekstrapolarisering CYP2C, UGT-er og P-gp. Ingen klinisk data på alvorligheten av dette forholdet er tilgjengelig. Derfor skal kombinasjonen av pitolisant med substrater av CYP3A4 og en smal terapeutisk margin (f.eks. immunsuppressive legemidler, docetaxel, kinasehemmere, cisaprid, pimozid, halofantrin) skal unngås (se pkt. 4.4). Med andre CYP3A4, CYP2B6 (f.eks. efavirenz, bupropion), CYP2C (f.eks. repaglinid, fenytoin, warfarin), P-gp (f.eks. dabigatran, digoksin) og UGT (f.eks. morfin, paracetamol, irinotekan) substrater skal forsiktighet utvises ved å klinisk overvåke deres effekt.

Kombinasjon med orale prevensjonsmidler og pitolisant skal unngås, og en annen sikker prevensjonsmetode skal anvendes.

- Substrater av OCT1

Pitolisant viser mer enn 50 % hemming mot OCT1 (organiske kationtransportører 1) ved 1,33 µM, den ekstrapolerte IC₅₀ av pitolisant er 0,795 µM.

Selv om den kliniske relevansen av denne effekten ikke er fastslått, anbefales det å utvise forsiktighet hvis pitolisant administreres med et substrat av OCT1 (f.eks. metformin (biguanider)) (se pkt. 5.2).

Kombinasjonen av pitolisant og modafinil eller natriumoksybat, vanlig behandling av narkolepsi, ble vurdert hos friske frivillige, ved terapeutiske doser. Ingen klinisk relevant farmakokinetisk legemiddelinteraksjon ble påvist enten med modafinil eller natriumoksybat.

Pediatrik populasjon

Det er kun gjennomført interaksjonsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 21 dager etter avsluttet behandling (basert på halveringstid for pitolisant/metabolitter). Pitolisant/metabolitter kan redusere effekten av hormonbasert prevensjon. Derfor skal en alternativ metode for sikker prevensjon benyttes hvis kvinnen bruker hormonbasert prevensjon (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset data på bruk av pitolisant hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert teratogen effekt. Det viste seg at pitolisant/metabolitter krysser placentabarrieren hos rotter (se pkt. 5.3).

Pitolisant skal ikke benyttes under graviditet med mindre de potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Studier på dyr har vist at pitolisant/metabolitter utskilles i melk. Amming er derfor kontraindisert under behandling med pitolisant (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Studier på dyr har vist effekter på sædegenskaper uten betraktelig innvirkning på reproduktiv evne hos menn, og reduksjon i prosentvis levende fostre hos behandlede kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pitolisant har liten innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som er unormalt søvnige, og som tar pitolisant, skal advares om at deres grad av våkenhet kanskje ikke vil normaliseres. Pasienter som er unormalt søvnige på dagtid, inkludert pasienter som tar pitolisant, skal revurderes ofte med hensyn til grad av søvnighet. Slike pasienter skal anbefales å unngå å kjøre bil samt unngå annen potensielt farlig aktivitet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (ADR) som er rapportert med pitolisant hos voksne, er søvnløshet (8,4 %), hodepine (7,7 %), kvalme (4,8 %), angst (2,1 %), irritabilitet (1,8 %), svimmelhet (1,4 %), depresjon (1,3 %), skjelvinger (1,2 %), søvnforstyrrelser (1,1 %), tretthet (1,1 %), oppkast (1,0 %), vertigo (1,0 %), dyspepsi (1,0 %), vektøkning (0,9 %), smerter i øvre mageregion (0,9 %). De mest alvorlige bivirkningene er unormalt vekttap (0,09 %) og spontanabort (0,09 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av pitolisant i kliniske studier av narkolepsi og andre indikasjoner. Bivirkningene er oppført nedenfor etter MedDRA-database for organsystem og frekvenskonvensjon. Frekvens defineres som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). I hver frekvensgruppe vises bivirkningene etter redusert alvorlighetsgrad:

MedDRA Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt Økt appetitt Væskeretensjon	Anoreksi Polyfagi Appetittforstyrrelser
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet Angst Irritabilitet Depresjon Søvnforstyrrelser	Agitasjon Hallusinasjon Synshallusinasjon, hørselshallusinasjon Humørsvingninger Unormale drømmer Dyssomni Nattlig oppvåkning Innsøvningsproblemer For tidlig oppvåkning Nervøsitet Anspenhet Apati Mareritt Uro Panikkanfall Redusert libido Økt libido Selvmordstanker	Unormal oppførsel Forvirring Nedstemthet Oppstemthet Tvangstanker Dysfori Hypnopompe hallusinasjoner Depressive symptomer Hypnagog hallusinasjoner Mental svekkelse
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Svimmelhet Skjelvinger	Dyskinesi Balanseforstyrrelse Katapleksi Oppmerksomhetsforstyrrelse Dystoni On-off-fenomen Hypersomni Migrene Psykomotorisk hyperaktivitet Urolige ben Søvnighet Epilepsi Bradykinesi Parestesi	Bevissthetstap Spenningshodepine Redusert minne Dårlig søvnkvalitet

Øyesykdommer		Redusert synsskarphet Blefarospasme	
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Tinnitus	
Hjertesykdommer		Ekstrasystoler Bradykardi	
Karsykdommer		Hypertensjon Hypotensjon Høretokter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Gjesping	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Dyspepsi	Munntørrehet Abdominale smerter Diaré Abdominalt ubehag Smerter øvre del av abdomen Forstoppelse Gastroøsofageal reflukssykdom Gastritt Gastrointestinale smerter Hyperaciditet Oral parestesi Mageubehag	Utspent abdomen Dysfagi Tarmgass Odynofagi Enterokolitt
Hud- og underhudssykdommer		Erytema Pruritus Utslett Hyperhidrose Svette	Toksisk hudreaksjon Lysfølsomhet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Ryggsmerter Muskelstivhet Muskelsvakhet Muskel- og skjelettsmerter Myalgi Smerter i ekstremiteter	Smerter i nakken Muskel- og skjelettsmerter i brystet
Sykdommer i nyre og urinveier		Pollakiuri	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			Spontanabort
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Livmorblødning	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet	Asteni Brystmerter Følelse av unormalhet Ubegag Ødem Perifert ødem	Smerte Nattsvette Følelse av nedtrykthet

Undersøkelser		Økt vekt Redusert vekt Økning i leverenzymer Forlenget QT på elektrokardiogram Økt hjerterefrekvens Økning i gamma-glutamyltransferase	Økning i kreatinin fosfokinase Unormal generell fysisk tilstand Elektrokardiogram repolarisering avvik Elektrokardiogram T-bølge inversjon
---------------	--	---	--

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Hodepine og søvnløshet

Det er i kliniske studier rapportert om episoder med hodepine og søvnløshet (7,7 % til 8,4 %). De fleste av disse bivirkningene var fra milde til moderate. Hvis symptomene vedvarer, bør reduksjon av dagsdosen eller seponering vurderes.

Gastriske sykdommer

Det er i kliniske studier rapportert om gastriske sykdommer grunnet hyperaciditet hos 3,5 % av pasientene som fikk pitolisant. Disse bivirkningene var for det meste fra milde til moderate. Hvis bivirkningene vedvarer, kan det igangsettes behandling med protonpumpehemmer.

Pediatrik populasjon (6–17 år)

Den pediatrike populasjonen har blitt studert i en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet multisenterstudie. Totalt 73 barn og ungdom med narkolepsi, med eller uten katapleksi, ble behandlet med pitolisant i 8 uker.

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn og ungdom var lignende det som ble sett hos voksne. De relaterte bivirkningene (ADR) som ble hyppigst rapportert i denne populasjonen var hodepine (11 %), søvnløshet (5,5 %), hypertensjon (2,7 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på overdose av Wakix kan omfatte hodepine, søvnløshet, irritabilitet, kvalme og magesmerter.

Behandling

Ved eventuell overdose anbefales sykehusinnleggelse og overvåking av vitale funksjoner. Det er ikke identifisert et tydelig antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX11.

Virkningsmekanisme

Pitolisant er en potent, oralt aktiv histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histamin-autoreseptorene og derved øker aktiviteten av histaminerge nevroner i hjernen, et viktig aktiveringssystem med omfattende projeksjoner i hele hjernen. Pitolisant modulerer også ulike nevrotransmittersystemer og øker frigjøringen av acetylkolin, noradrenalin og dopamin i hjernen. Det ble for pitolisant imidlertid ikke funnet tegn til økt dopaminfrigjøring i striatumkomplekset, inkludert nucleus accumbens.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med narkolepsi med eller uten katapleksi forbedrer pitolisant graden og varigheten av våkenhet og årvåkenhet på dagtid, noe som ble vurdert med objektive mål på evnen til å holde seg våken (f.eks. testene Maintenance of Wakefulness Test (MWT)) og oppmerksomhet (f.eks. Sustained Attention to Response Task (SART)).

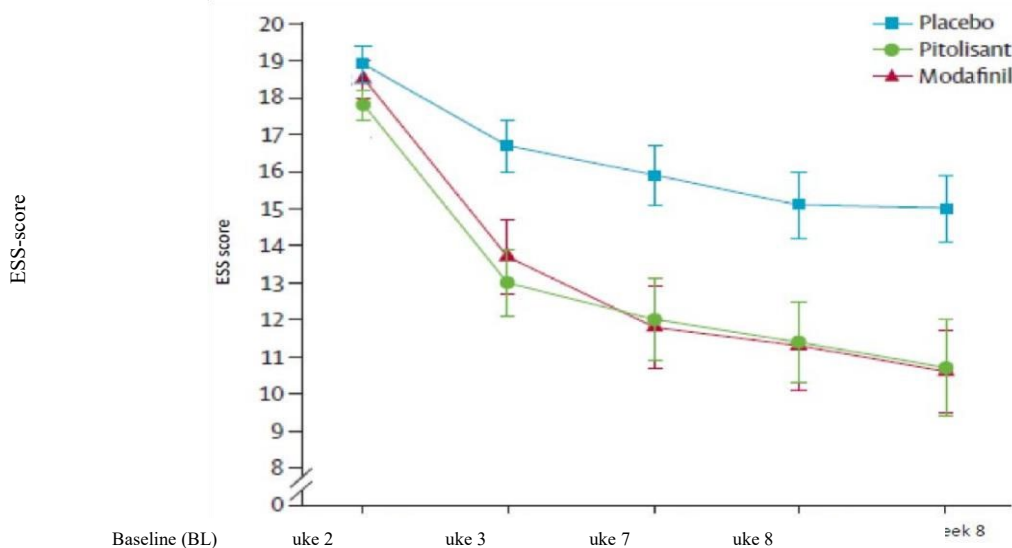
Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Narkolepsi (med eller uten katapleksi) er en kronisk sykdom. Effekten av opptil 36 mg pitolisant én gang daglig for behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi ble fastslått i to, 8 ukers, flersenters, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte hovedstudier med parallelle grupper (Harmony I og Harmony CTP). Harmony Ibis, en lignende studie, ble begrenset til 18 mg én gang per dag. Langtidssikkerhetsdata for pitolisant for denne indikasjonen er tilgjengelig i den åpne langtidsstudien HARMONY III.

Pivotalstudien (Harmony I), en dobbeltblindet, randomisert, parallellgruppestudie med fleksibel dosetilpasning, som inkluderte 94 pasienter, sammenlignet pitolisant med placebo og modafinil (400 mg/dag). (31 pasienter behandlet med pitolisant, 30 med placebo og 33 med modafinil). Man startet med en dose på 9 mg én gang daglig, og dosen ble økt i samsvar med effektrespons og toleranse til 18 mg eller 36 mg én gang daglig i intervaller på 1 uke. De fleste pasientene (60 %) nådde dosen på 36 mg én gang daglig. For å vurdere effekten av pitolisant på Excessive Daytime Sleepiness (EDS), ble Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score brukt som primært effektkriterium. Resultatene med pitolisant var betydelig bedre enn resultatene i placebogruppen (gjennomsnittsdifferanse: -3,33; 95 % KI [-5,83 til -0,83]; $p < 0,05$), men var ikke særlig forskjellige fra resultatene i gruppen som fikk modafinil (gjennomsnittlig forskjell: 0,12; 95 % KI [-2,5 til 2,7]). Oppvåkningseffekten av de to aktive stoffene ble fastslått med lignende forhold (figur 1).

Figur 1: Endringer i Epworth Sleepiness Scale-score (ESS) (gjennomsnitt $\pm$ SEM) fra baseline til uke 8 i Harmony I-studien



Effekten på Epworth-scoren bekreftes i to laboratorietester av årvåkenhet og oppmerksomhet (Maintenance of Wakefulness Test (MWT) ($p=0,044$) og Sustained Attention to Response Task (SART) ($p=0,053$, nesten, men ikke betraktelig)).

Frekvensen av katapleksianfall hos pasienter med dette symptomet ble betraktelig redusert ($p=0,034$) med pitolisant (-65 %) sammenlignet med placebo (-10 %). Det daglige katapleksiområdet (geometrisk måte) med pitolisant var 0,52 ved baseline og 0,18 ved siste besøk, og 0,43 ved baseline og 0,39 for placebo ved siste besøk, med områdeforhold $rR=0,38$ [0,16; 0,93] ($p=0,034$).

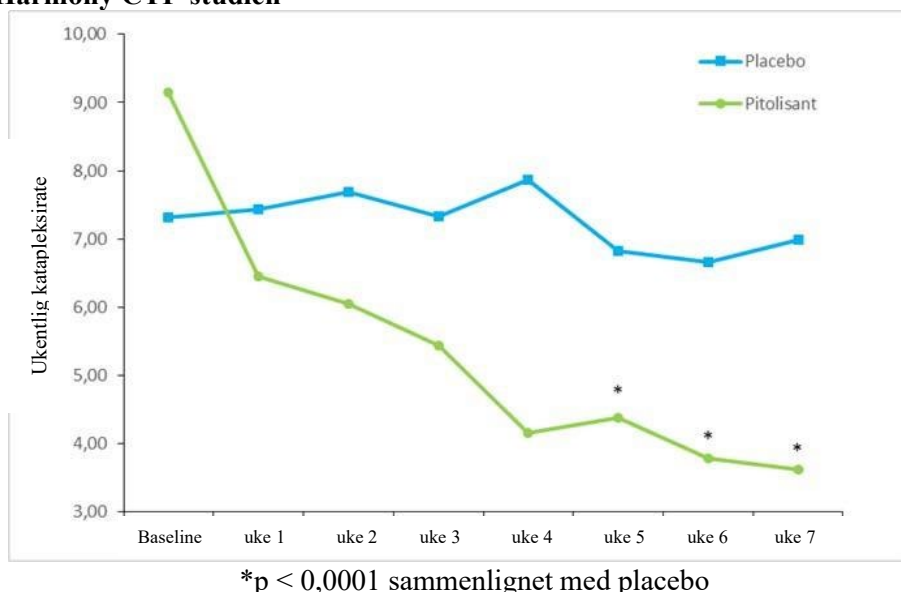
Den andre pivotalstudien (Harmony Ibis) bestod av 165 pasienter (67 behandlet med pitolisant, 33 med placebo og 65 med modafinil). Studiens utførelse var tilsvarende Harmony I-studien, med unntak av maksimal dose oppnådd hos 75 % av pasientene var 18 mg én gang per dag istedet for 36 mg i Harmony I. Ettersom en viktig ubalanse førte til sammenligning av resultatene med eller uten gruppering av områder, viste den mest konservative fremgangsmåten en ubetydelig reduksjon av ESS-score med pitolisant sammenlignet med placebo (pitolisant-placebo = 1,94 med $p=0,065$). Resultater fra katapleksifrekvensen ved 18 mg én gang per dag var ikke tilsvarende dem fra den første pivotalstudien (36 mg én gang per dag).

Forbedring av de to objektive testene for våkenhet og oppmerksomhet, MWT og SART, med pitolisant var betraktelig i forhold til placebo (henholdsvis ($p=0,009$ og $p=0,002$), og ikke betraktelig i forhold til modafinil (henholdsvis $p=0,713$ og $p=0,294$).

Harmony CTP, en dobbeltblindet, randomisert parallell gruppestudie av pitolisant sammenlignet med placebo, var utformet for å fastslå effekt av pitolisant hos pasienter med narkolepsi med høy frekvens av katapleksi. Det primære effektendepunktet var endringen i gjennomsnittlig antall katapleksianfall per uke mellom de 2 baseline-ukene og de 4 ukene med stabil behandling på slutten av studien. Studien inkluderte 105 narkolepsipasienter med høy frekvens av ukentlige katapleksirater ved baseline (54 pasienter behandlet med pitolisant og 51 med placebo). Man startet med en dose på 4,5 mg én gang daglig, og dosen ble økt i samsvar med effektrespons og toleranse til 9 mg, 18 mg eller 36 mg én gang daglig i intervaller på 1 uke. De fleste pasientene (65 %) nådde dosen på 36 mg én gang daglig.

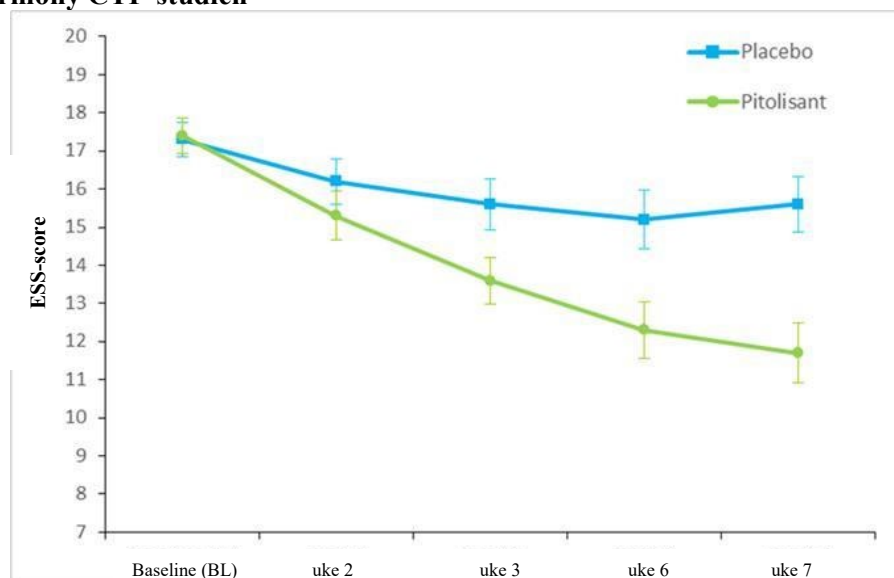
Ved det primære effektendepunktet for ukentlig forekomst av katapleksiepisoder (WRC) var resultatene med pitolisant betydelig bedre enn resultatene i placebogruppen ($p < 0,0001$), med en progressiv reduksjon på 64 % fra baseline til avsluttet behandling (figur 2). Ved baseline var geometrisk gjennomsnitt for WRC 7,31 (median=6,5 [4,5; 12]) og 9,15 (median=8,5 [5,5; 15,5]) i henholdsvis gruppene med placebo og pitolisant. I løpet av den stabile perioden (til slutten av behandlingen), ble geometrisk gjennomsnitt WRC redusert til 6,79 (median=6 [3; 15]) og 3,28 (median=3 [1,3; 6]) i henholdsvis gruppene for placebo og pitolisant hos pasienter som hadde opplevd minst én episode med katapleksi. Observerte WRC i pitolisant-gruppen var omtrent halvparten av WRC i placebo-gruppen: effektområdet for pitolisant sammenlignet med placebo ble oppsummert av områdeforholdet rR (Pt/Pb), $rR=0,512$; 95 % KI [0,435 til 0,603]; $p < 0,0001$). Effektstørrelsen av pitolisant sammenlignet med placebo basert på en modell for WRC basert på BOCF med senter som en fastsatt effekt var 0,581, 95 % KI [0,493 til 0,686]; $p < 0,0001$.

Figur 2: Endringer i antall ukentlige katapleksiepisoder (geometrisk gjennomsnitt) fra baseline til uke 7 i Harmony CTP-studien



Effekten av pitolisant på EDS ble også vurdert i denne populasjonen ved å bruke ESS-score. I gruppen som fikk pitolisant, var det en betydelig reduksjon i ESS fra baseline til behandlingsslutt sammenlignet med i placebogruppen, med en observert gjennomsnittlig endring på $-1,9 \pm 4,3$ og $-5,4 \pm 4,3$ (gjennomsnittlig $\pm$ sd) henholdsvis for placebo og pitolisant, ($p < 0,0001$) (figur 3). Denne effekten på EDS ble bekreftet av resultatene av Maintenance of Wakefulness Test (MWT). Det geometriske gjennomsnittet for forholdene ($MWT_{\text{Endelig}}/MWT_{\text{Baseline}}$) var 1,8 (95 % KI 1,19; 2,71, $p=0,005$). MWT-verdien i pitolisant-gruppen var 80 % høyere enn i placebo-gruppen.

Figur 3: Endringer i Epworth Sleepiness Scale-score (ESS) (gjennomsnitt $\pm$ SEM) fra baseline til uke 7 i Harmony CTP-studien



Den åpne langtids- fase III-studien (HARMONY III) vurderte langtidssikkerheten for pitolisant hos pasienter som lider av narkolepsi (med eller uten katapleksi) i over 12 måneder og med en forlengelse på opptil 5 år. 102 pasienter med narkolepsi med eller uten katapleksi ble inkludert i en 12-måneders oppfølgingsperiode. 68 pasienter gjennomførte den første 12-månedersperioden. 45, 38, 34 og 14 pasienter gjennomførte henholdsvis 2, 3, 4 og 5 års oppfølgingsperioder. Maksimal dose som ble mottatt i løpet av studien var 36 mg/dag hos 85 % av pasientene. Etter 12 måneders behandling er forbedringer i EDS vurdert ved ESS-score av samme størrelse for gjenværende pasienter som de som ble observert i andre studier som ble utført hos pasienter med narkolepsi. Nedgangen i gjennomsnittlig ESS-score (SD) var $-3,62$ (4,63) etter 1 år.

Etter 12 måneders behandling med pitolisant, er frekvensen av symptomer som søvnanfall, søvnparalyse, katapleksi og hallusinasjoner forbedret. Det ble ikke identifisert noen større sikkerhetsproblemer. Sikkerhetsresultatene var de samme som ble rapportert i tidligere studier der 36 mg pitolisant ble gitt én gang daglig i opptil kun 3 måneder.

Pediatrik populasjon

Effekten av opptil 36 mg pitolisant én gang daglig har blitt studert for behandling av narkolepsi, med eller uten katapleksi, hos barn fra 6 til < 18 år i en 8 ukers, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert parallellgruppestudie. Den inkluderte 110 pasienter (72 pasienter i pitolisantgruppen, 38 i placebogruppen). Doseringen startet med 4,5 mg én gang daglig, og ble økt i samsvar med effektrespons og toleranse til 18 mg eller 36 mg én gang daglig i intervaller på 1 uke. Pasienter som veide mindre enn 40 kg fortsatte med en maksimal dose på 18 mg. De fleste pasientene (60 %) nådde doseringen med 36 g én gang daglig. 35 pasienter (31,8%) var 6–11 år og 75 pasienter (68,2 %) var fra 12 til < 18 år. For å kunne vurdere effekten til pitolisant på Excessive Daytime Sleepiness (EDS) og katapleksi (CTP), ble den totale scoren på Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS) brukt som primært effektkriterium, vurdert som endring fra baseline til slutten av den dobbeltblindede perioden. Den estimerte LS gjennomsnittsforskjellen (SE) [95% KI] for UNS mellom behandlingsgrupper (pitolisant minus placebo) var -3,69 (1,37) [-6,38, -0,99], $p=0,0073$. Sekundære endepunkter inkluderte den pediatriske skalaen for søvnighet på dagtid (PDSS), UNS-katapleksi (CTP) subscore og ukentlig forekomst av katapleksi (WRC). Den estimerte LS gjennomsnittsforskjellen (SE) [95% KI] for total PDSS-score mellom behandlingsgrupper (pitolisant minus placebo) var -3,41 (1,07) [-5,52, -1,31], $p=0,0015$. I undergruppen av pasienter med narkolepsi type 1, som ikke hadde noe minimumsnivå av katapleksi som kreves ved inkludering (N = 61 i pitolisantgruppen, N = 29 i placebogruppen), var den estimerte LS gjennomsnittsforskjellen (SE) [95 % KI] for UNS-CTP subscore mellom behandlingsgrupper (pitolisant minus placebo) 1,77 (0,78) [-3,29; -0,24], $p=0,0229$, og frekvensforholdet mellom WRC i pitolisantgruppen og WRC i placebogruppen, justert for baseline, var til støtte for pitolisant (0,42 [95 % KI: 0,18, 1,01], $p=0,0540$).

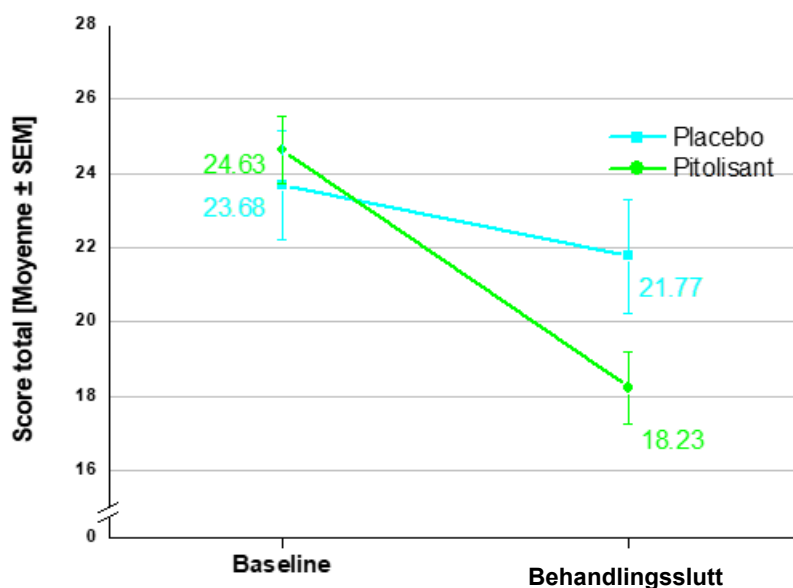
Tabell 1: Oversikt over effektresultater etter 8 uker i den pediatriske fase 3-studien

	Placebo (n = 38)	Pitolisant (n = 72)
Ullanlinna Narcolepsy Scale (UNS)		
<i>Total score</i>		
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	23,68 (9,08)	24,63 (7,80)
Gjennomsnitt ved behandlingsslutt (SD)	21,77 (9,25)	18,23 (8,14)
LS gjennomsnitt (SE) – endring fra baseline	-2,60 (1,35)	-6,29 (1,14)
Estimert 95 % KI		-3,69 (-6,38; -0,99)
p-verdi		0,0073
Pediatrik score for søvnighet på dagtid		
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	20,00 (3,49)	20,16 (3,64)
Gjennomsnitt ved behandlingsslutt (SD)	17,96 (5,60)	14,57 (5,37)
LS gjennomsnitt (SE) – endring fra baseline	-2,11 (0,89)	-5,53 (0,66)
Estimert 95 % KI		-3,41 (-5,52; -1,31)
p-verdi		0,0015
	Placebo (n = 29)	Pitolisant (n = 61)
UNS-katapleksi subscore*		
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	9,03 (4,33)	8,93 (3,96)
Gjennomsnitt ved behandlingsslutt (SD)	8,07 (4,62)	6,02 (4,00)
LS gjennomsnitt (SE) – endring fra baseline	-1,12 (0,64)	-2,88 (0,44)
Estimert 95 % KI		-1,77 (-3,29; -0,24)
p-verdi		0,0229
Ukentlig katapleksirate*		
Gjennomsnitt ved baseline (SD)	13,44 (26,92)	8,63 (17,73)
LS gjennomsnitt (SE)	5,05 (0,37)	2,14 (0,27)
Estimert 95 % KI		0,42 (0,18; 1,01)

p-verdi	0,0540
---------	--------

*kun målt hos pasienter med narkolepsi type I

Figur 4 Endring i gjennomsnittlig total score for Ullanlinna Narcolepsy Scale (gjennomsnitt ± SEM) fra baseline til behandlingsslutt (fullt analysesett)



Baseline = [V1-score (D-14) + V2-score(D0)]/2

Behandlingsslutt = [V6-score (D49) + V7-score (D56)]/2

SEM=standardfeil av gjennomsnittet

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eksposeringen for pitolisant hos friske frivillige ble vurdert i studier med flere enn 200 studiedeltakere som fikk pitolisantdoser i enkeltadministrasjon på opptil 216 mg og i en varighet på opptil 28 dager.

Absorpsjon

Pitolisant blir godt og raskt absorbert, og høyeste plasmakonsentrasjon nås ca. tre timer etter administrasjon.

Distribusjon

Pitolisant viser høy serumproteinbinding (> 90 %) og viser omtrent lik distribusjon mellom røde blodceller og plasma.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av pitolisant i mennesker er fullstendig karakterisert. De viktigste ikke-konjugerte metabolittene er hydroksylerte derivativer i flere posisjoner og delte former av pitolisant, og disse fører til inaktiv viktig karboksylsyremetabolitter som kan finnes i urin og serum. De dannes under virkning av CYP3A4 og CYP2D6. Flere konjugerte metabolitter ble identifisert. De viktigste (inaktiv) var to glysinkonjugater av den sure metabolitten av pitolisant og et glukuronid av en ketonmetabolitt av monohydroksy-desaturert pitolisant.

På levermikrosomer gir ikke pitolisant og de viktigste metabolittene noen signifikant hemming av aktiviteten til cytokromene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 eller CYP3A4 og uridindifosfat-glukuronosyltransferase-isoformene UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 opp til konsentrasjonen på 13,3 mikrom, et nivå som er signifikant høyere enn

nivåene som oppnås med terapeutisk dose. Pitolisant er en CYP2D6-hemmer med moderat potens ($IC_{50} = 2,6 \mu M$).

Pitolisant inducerer CYP3A4, CYP1A2 og CYP2B6 *in vitro*. Klinisk relevante vekselvirkninger forventes med CYP3A4 og CYP2B6 substrater og ved ekstrapolering, UGT-er, CYP2C og P-gp substrater (se pkt. 4.5).

In vitro-studier viser at pitolisant verken er et substrat eller en hemmer av humant P-glykoprotein og brystkreftresistensprotein (BCRP). Pitolisant er ikke et substrat av OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant er ikke en signifikant hemmer av OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 eller MATE2K i testet konsentrasjon. Pitolisant viser mer enn 50 % hemming mot OCT1 (organiske kationtransportører 1) ved 1,33 mikrom, den ekstrapolerte IC_{50} av pitolisant er 0,795 mikrom (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Pitolisant har en plasmahalveringstid på 10-12 timer. Ved gjentatte administrasjoner oppnås «steady state» etter 5-6 administrasjonsdager, noe som fører til et økt nivå i serum på rundt 100 %. Det er ganske høy variasjon fra person til person. Noen frivillige viste en høy «outlier»-profil (uten toleranseproblemer).

Pitolisant elimineres hovedsakelig via urin (ca. 63 %) gjennom en inaktiv, ikke-konjugert metabolitt (BP2.951) og en glycinkonjugert metabolitt. 25 % av dosen utskilles gjennom utåndet luft, og en liten andel (< 3 %) gjenfinnes i avføring, med ubetydelige mengder pitolisant eller BP2.951.

Linearitet/ikke-linearitet

Når pitolisantdosen dobles fra 27 til 54 mg, øker $AUC_{0-\infty}$ med ca. 2,3.

Spesielle populasjoner

Eldre

Farmakokinetikken til pitolisant er ikke annerledes hos pasienter fra 68 til 80 år enn hos yngre pasienter (fra 18 til 45 år). Hos pasienter over 80 år, viser kinetikken en liten variasjon, som ikke har klinisk relevans. Begrenset data er tilgjengelig for eldre. Derfor skal dosen justeres i forhold til nyre- og leverstatus (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (trinn 2 til 4 i henhold til klassifiseringen av kronisk nyresykdom, dvs. kreatininclearance mellom 15 og 89 ml/minutt), var det en tendens til økning av C_{max} og AUC med en faktor på 2,5, uten noen innvirkning på halveringstiden (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) var det ingen signifikante endringer i farmakokinetikken sammenlignet med hos normale, friske frivillige. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) økte AUC med en faktor på 2,4, mens halveringstiden ble fordoblet (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken til pitolisant etter gjentatt administrasjon hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, er ennå ikke vurdert.

Langsomme CYP2D6-omsettere

Eksposeringen for pitolisant var høyere hos langsomme CYP2D6-omsetter etter én enkelt dose og ved steady state. C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ var omtrent 2,7 ganger og 3,2 ganger høyere på dag 1, og 2,1 ganger og 2,5 ganger på dag 7. Halveringstiden til pitolisant i serum var lenger hos langsomme CYP2D6-omsettere sammenlignet med raske omsettere.

Etnisitet

Påvirkning av etnisitet på metabolismen til pitolisant er ikke vurdert.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske egenskapene til pitolisant ved en dose på 18 mg hos barn i alderen 6 år til mindre enn 18 år med narkolepsi, er studert i en multisenter enkeltdosestudie. I en PK-populasjonsanalyse med en modell basert på kroppsvekt, er systemisk eksponering for pitolisant ved en dose på 18 mg som estimert ved $C_{\max}$ og AUC_{0-10h} omtrent 3 ganger høyere hos barn med kroppsvekt under 40 kg, og dobbelt så høy hos ungdom med kroppsvekt over 40 kg sammenlignet med voksne. Dosetitreringen bør derfor startes med den laveste dosen på 4,5 mg, og begrenses til 18 mg hos barn som veier mindre enn 40 kg (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Etter 1 måned hos mus, 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos aper, var nivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) henholdsvis 75, 30 og 12 mg/kg/dag, noe som gir sikkerhetsmarginer på henholdsvis 9, 1 og 0,4 sammenlignet med medikamenteksponering med terapeutisk dose hos mennesker. Forbigående, reversible episoder med kramper oppstod ved $T_{\max}$ hos rotter. Dette kan skyldes overskudd av metabolitt i denne arten, men ikke hos mennesker. Hos aper ble det ved de høyeste dosene rapportert om forbigående CNS-relaterte kliniske tegn, inkludert emese, skjelvninger og kramper. Ved de høyeste dosene ble ingen histopatologiske endringer registrert hos aper, og hos rotter ble det observert noen begrensede histopatologiske endringer i visse organer (lever, duodenum, thymus, binyrene og lungene).

Pitolisant var verken gentoksisk eller kreftfremkallende.

Teratogen effekt fra pitolisant ble observert ved maternelle giftige doser (teratogen effekt sikkerhetsmarginer < 1 hos rotter og kaniner). Ved høye doser forårsaket pitolisant avvik i spermmorfologi og redusert motilitet uten betraktelig effekt på fertilitetsindeks hos hannrotter, reduserte prosentandelen levende fostre og økte post-implanteringsstap hos hunnrotter (sikkerhetsmargin på 1). Dette forårsaket en forsinkelse i post-natal utvikling (sikkerhetsmargin på 1).

Det viste seg at pitolisant/metabolitter krysser placentabarrieren hos dyr.

Toksisitetsstudier hos ungrøtter viste at administrasjon av høye doser med pitolisant fremkalte en doserelatert mortalitet og episoder med kramper som kan tilskrives overskudd av metabolitt hos rotter, noe som ikke er tilfellet hos mennesker.

Pitolisant blokkerte hERG-kanal med en IC_{50} som overskred terapeutiske konsentrasjoner og forårsaket en lett forlengelse av QTc hos hunder.

I prekliniske studier ble studier av narkotikaavhengighet og narkotikamisbruk utført på mus, aper og rotter. Men ingen endelig konklusjon kunne trekkes fra studier om toleranse, avhengighet og selvadministrering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysspovidon type A
Talkum
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Poly(vinylalkohol)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Wakix 4,5 mg tablett

3 år

Wakix 18 mg tablett

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenflaske med høy tetthet (HDPE) med manipuleringsikker og barnesikret skrulokk av polypropylen utstyrt med tørkemiddel (silikagel).

Flaske à 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Wakix 4,5 mg:

Tilgjengelig i pakninger med 1 flaske à 30 tabletter.

Wakix 18 mg:

Tilgjengelig i pakninger med 1 flaske à 30 tabletter eller pakninger med 1 flaske à 90 tabletter eller flerpakninger med 90 (3 flasker à 30) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike
Tlf.: +33 (0)1 47 03 66 33
Faks: +33 (0)1 47 03 66 30
e-post: contact@bioprojet.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. mars 2016
Dato for siste fornyelse: 17/12/2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Wakix 18 mg

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

Wakix 4,5 mg

Patheon
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: En multisenter, sikkerhetsstudie basert på observasjoner etter markedsføring for å dokumentere bruk av Wakix og samle inn informasjon om sikkerheten ved bruk av Wakix i vanlig medisinsk praksis.	Sluttrapport: 1Q 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Wakix 4,5 mg filmdrasjerte tabletter
pitolisant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 4,45 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Peroral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1068/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Wakix 4,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER ETIKETT
--

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Wakix 4,5 mg filmdrasjerte tabletter
pitolisant
Peroral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
--

30 tabletter

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Wakix 18 mg filmdrasjerte tabletter
pitolisant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 17,8 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Peroral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1068/002 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/15/1068/004 90 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Wakix 18 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE KARTONG FOR FLERPAKNING MED 90 (3 x 30) TABLETTER – UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Wakix 18 mg filmdrasjerte tabletter
pitolisant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 17,8 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter. Del av flerpakning. Kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Peroral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1068/003 90 filmdrasjerte tabletter (3 flasker à 30)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Wakix 18 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ETIKETT TIL FLERPAKNING 90 (3 x 30) TABLETTER), PAKKET I
GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Wakix 18 mg filmdrasjerte tabletter
pitolisant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 17,8 mg pitolisant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 90 (3 flasker à 30) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Peroral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/15/1068/003 90 filmdrasjerte tabletter (3 flasker à 30)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Wakix 18 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Wakix 18 mg filmdrasjerte tabletter
pitolisant
Peroral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 tabletter
90 tabletter

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Wakix 4,5 mg filmdrasjerte tabletter

Wakix 18 mg filmdrasjerte tabletter

pitolisant

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt. 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Wakix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Wakix
3. Hvordan du bruker Wakix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Wakix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Wakix er og hva det brukes mot

Wakix inneholder det aktive virkestoffet pitolisant. Dette er et legemiddel som brukes i behandling av voksne, ungdom og barn over 6 år med narkolepsi, med eller uten katapleksi.

Narkolepsi er en sykdom som fører til overdreven søvnighet på dagtid og en tendens til å sovne i upassende situasjoner (søvnanfall). Katapleksi er plutselig muskelsvakhet eller paralyse uten at man mister bevisstheten, som respons på en plutselig følelsesreaksjon som sinne, frykt, glede, latter eller overraskelse.

Virkestoffet, pitolisant, fester seg til reseptorceller i hjernen som er involvert i å stimulere årvåkenhet. Dette hjelper deg å overvinne søvnighet på dagtid og katapleksi og gjør deg mer våken.

2. Hva du må vite før du bruker Wakix

Bruk ikke Wakix:

- dersom du er allergisk overfor pitolisant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlige leverproblemer, siden pitolisant vanligvis brytes ned i leveren, og for høye nivåer kan bygge seg opp hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Wakix hvis noe av det som er beskrevet nedenfor gjelder deg:

- hvis du tidligere har hatt angst eller depresjon med selvmordstanker
- hvis du har problemer med leveren eller nyrene, siden dosen kanskje må justeres
- hvis du har magesår eller tar legemidler som kan irritere magen slik som legemidler mot betennelser, siden gastriske reaksjoner er rapportert med Wakix
- hvis du er overvektig eller anorektisk, siden kroppsvekten din kan forandre seg (vektøkning eller vektreduksjon) når du tar Wakix
- hvis du har hjerteproblemer. Legen din må sjekke dette regelmessig når du tar Wakix
- hvis du har alvorlig epilepsi.

Hvis noe av dette gjelder for deg, må du snakke med lege eller apotek før du tar Wakix.

Andre ting du bør snakke med legen eller apoteket om:

Noen mennesker som tidligere har hatt psykiske lidelser har rapportert om selvmordstanker mens de brukte dette legemidlet. Snakk med lege umiddelbart hvis du merker at du blir deprimeret eller har selvmordstanker (se avsnitt 4). Du kan også vurdere å be et familiemedlem eller en nær venn om å hjelpe deg med å se etter tegn på depresjon eller andre endringer i atferden din.

Barn

Wakix skal ikke tas av barn under 6 år.

Andre legemidler og Wakix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Wakix kan forandre virkningen til andre legemidler, og andre legemidler kan forandre virkningen til Wakix. Det kan hende legen din må justere dosen.

Vær spesielt forsiktig hvis du tar Wakix sammen med enkelte typer antidepressiver (f.eks. imipramin, klomipramin og mirtazapin) eller enkelte legemidler for behandling av allergi (antihistaminer, f.eks. feniraminmaleat, klorfeniramin, difenydramin, prometazin, mepyramin, doksylinamin).

Snakk med lege hvis du har noen av de følgende legemidlene: rifampicin (et antibiotikum), fenytoin, karbamazepin og fenobarbital (brukes hovedsakelig for å kontrollere anfall), kinidin, digoksin (brukes for å behandle unormal hjerterytme), paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, duloksetin (antidepressiver), Johannesurt (*Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel mot depresjon, bupropion (antidepressivum eller hjelpemiddel for røykeslutt), cinacalcet (for behandling av sykdommer i biskjoldbruskkjertelen), terbinafin (brukes til å behandle soppinfeksjoner), metformin, repaglinid (brukes til å behandle diabetes), doketaxel, irinotekan (for behandling av kreft), cisaprid (for behandling av gastrisk refluks), pimozid (for behandling av noen mentale tilstander), halofantrin (for behandling av malaria), efavirenz (antiviralt legemiddel for behandling av hiv), morfin, paracetamol (for behandling av smerte), dabigatran (for behandling av problemer i blodårene), warfarin (for behandling av hjertesykdom), probenecid (for behandling av gikt og urinsyregikt). Pitolisant kan brukes sammen med modafinil eller natriumoksybat.

Wakix kan redusere effekten av hormonbasert prevensjon, en alternativ prevensjonsmetode må benyttes (Se avsnitt om "Graviditet").

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Wakix skal ikke benyttes under graviditet uten samtykke fra lege. Det er ikke nok informasjon tilgjengelig til å vite om bruk av Wakix under graviditet medfører risiko. Kvinner skal bruke

prevensjon når de behandles med Wakix, og i minst 21 dager etter avsluttet behandling. Ettersom Wakix kan redusere effekten av hormonbasert prevensjon, må en alternativ prevensjonsmetode benyttes.

Amming

Wakix går over i melk hos dyr. Pasienter som tar Wakix, må slutte å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær forsiktig med aktiviteter som krever din fulle oppmerksomhet, som bilkjøring og bruk av maskiner. Snakk med lege hvis du ikke er sikker på om sykdommen din har negativ innvirkning på din evne til å kjøre bil.

3. Hvordan du bruker Wakix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Voksne

Behandlingen startes vanligvis med en dose på 9 mg én gang daglig, og økes gradvis i løpet av tre uker til den mest egnede dosen. Legen kan når som helst øke eller redusere dosen avhengig av hvordan legemidlet fungerer for deg og hvor godt du tåler den.

Det kan ta noen dager før du merker virkningen av legemidlet, og maksimal effekt oppnås vanligvis etter et par uker.

Ikke endre dosene med Wakix på egen hånd. Eventuelle endringer i dosen må forskrives og overvåkes av legen.

Ta én tablett på 4,5 mg for en dose på 4,5 mg.

Ta to tabletter på 4,5 mg for en dose på 9 mg.

Ta én tablett på 18 mg for en dose på 18 mg.

Ta to tabletter på 18 mg for en dose på 36 mg.

Ungdom og barn over 6 år

Behandlingen startes vanligvis med en dose på 4,5 mg én gang daglig, og økes gradvis i løpet av tre uker til den mest egnede dosen (se over).

Hvis vekten din er mindre enn 40 kg, bør du ikke ta mer enn 18 mg per dag.

Ta Wakix én gang daglig ved å svelge en pille om morgenen når du spiser frokost.

Ikke ta en dose med Wakix om ettermiddagen, siden du da kan få problemer med å sovne om kvelden.

Dersom du tar for mye av Wakix

Hvis du tar for mange tabletter med Wakix, må du straks kontakte nærmeste legevakt eller sykehus eller snakke med lege eller apotek. Du kan få hodepine eller magesmerter, eller bli kvalm eller irritabel. Du kan også få problemer med å sove. Ta med deg dette pakningsvedlegget og eventuelle tabletter som er igjen.

Dersom du har glemt å ta Wakix

Hvis du glemmer å ta legemidlet, skal du ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Wakix

Du skal fortsette å ta Wakix så lenge legen har sagt. Ikke slutt å ta Wakix plutselig på egen hånd.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Kontakt lege hvis du merker noen bivirkninger.

Vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- Vansker med å sovne, angst, irritabilitet, depresjon, søvnproblemer
- Hodepine, svimmelhet (vertigo), tap av balanse, skjelvinger
- Kvalme, oppkast, fordøyelsesbesvær
- Trethet (fatigue)

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):

- Svetting
- Redusert eller økt appetitt
- Væskeopphopning (ødem)
- Uro, nervøsitet, syns- eller hørselshallusinasjoner
- Endrede følelser
- Unormale drømmer
- Anspenhet
- Problemer med å sovne på begynnelsen av natten, midt på natten eller på slutten av natten, problemer med å sove, overdreven tretthet, søvnighet
- Likegyldighet med manglende følelser
- Mareritt
- Uro og problemer med å være i ro
- Panikkreaksjon
- Selvmordstanker
- Endret eller økt seksuell interesse
- Plutselig og forbigående tilfelle av muskelsvakhet, ukontrollerbare muskelkramper eller bevegelse av et ben
- Oppmerksomhetsforstyrrelse
- Migrene
- Epilepsi
- Svakheter
- Bevegelsesforstyrrelser, sakte bevegelse av kroppen
- Følelse av kribling, prikking eller svie i huden
- Plutselig og uforutsigbare faser av mobilitet og urørlighet
- Ustø følelse
- Redusert synsskarphet, unormal sammentrekning eller rykking av øyelokk
- Plutselig lyd høres når det ikke er noen ekstern lyd til stede
- Unormale hjerteslag, sakte eller rask hjerterytme, økt eller redusert blodtrykk, hetetokter
- Gjesping
- Munntørhet
- Diare, magesmerter, ubehag eller smerter i magen (abdomen), forstoppelse, halsbrann, smerter i magen og ubehag, magekatarr (gastritt), økt syrenivå i mage-tarm-kanalen
- Kløe, hudlidelse i ansiktet hvor nesen og kinnene er uvanlig røde, overdreven svetting
- Leddmerter, ryggmerter, muskelstivhet, muskelsvakhet, smerter i muskler og ben, smerter i tær og fingre
- Unormal urinering
- Uregelmessige blødninger fra livmor
- Tap av styrke eller ekstrem tretthet, brystmerter, ubehag, væskeopphopning (ødem)
- Vektøkning, vekttap, unormalt elektrokardiogram (EKG – måling av hjertets elektriske aktivitet, unormale blodverdier relatert til leverfunksjon.

Sjeldne bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):

- Tap av appetitt, økt appetitt
- Unormal oppførsel, forvirring, depresjon, nervøsitet, følelsesmessig og mentalt ubehag, følelse av å se eller høre ting som ikke er der når du sover
- Tap av bevissthet, spenningshodepine, problemer med minne, dårlig søvnkvalitet
- Ubegag i mageregionen, vanskeligheter eller smerter ved svelging, oppblåsthet, betennelse i fordøyelseskanalen
- Hudinfeksjoner, unormalt sensitiv ovenfor sollys
- Smerter i nakken, brystmerter
- Spontanabort
- Smerter, nattesvette, nedstemthet
- Høyt nivå av enzymet kreatininfosfokinase i blodet, unormal generell fysisk tilstand, forandringer i hjertets elektriske aktivitet (målt ved EKG).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Wakix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Wakix

Virkestoffet er pitolisant.

Wakix 4,5 mg tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 4,45 mg pitolisant.

Wakix 18 mg tablett

Hver tablett inneholder pitolisanthydroklorid tilsvarende 17,8 mg pitolisant.

De andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon type A, talkum, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, poly(vinylalkohol), titandioksid (E 171), makrogol 3350.

Hvordan Wakix ser ut og innholdet i pakningen

Wakix 4,5 mg kommer som en hvit, rund bikonveks filmdrasjert tablett på 3,7 mm, merket med «5» på den ene siden.

Wakix 18 mg kommer som en hvit, rund bikonveks filmdrasjert tablett på 7,5 mm, merket med «20» på den ene siden.

Wakix finnes i flasker med 30 eller 90 tabletter.

Wakix 4,5 mg: Tilgjengelig i pakninger med 1 boks à 30 tabletter.

Wakix 18 mg: Tilgjengelig i pakninger med 1 boks à 30 tabletter eller pakninger med 1 boks à 90 tabletter eller flerpakninger med 90 (3 bokser à 30) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bioprojet Pharma
9, rue Rameau
75002 Paris
Frankrike

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Norameda
+370 5 2306499
info@norameda.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

UAB 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

Nederland

Bioprojet Benelux N.V.
088 34 34 100

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
+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

info@bioprojet.nl

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).