

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ozawade 4,5 mg filmomhulde tabletten  
Ozawade 18 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Ozawade 4,5 mg filmomhulde tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 4,45 mg pitolisant.

### Ozawade 18 mg filmomhulde tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

### Ozawade 4,5 mg filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, 3,7 mm diameter, gemarkeerd met “5” aan één zijde.

### Ozawade 18 mg filmomhulde tablet

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet, 7,5 mm diameter, gemarkeerd met “20” aan één zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ozawade is geïndiceerd voor het verhogen van de alertheid en het verminderen van overmatige slaperigheid overdag ('excessive daytime sleepiness', EDS) bij volwassen patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) bij wie EDS niet voldoende is behandeld met een primaire OSA-therapie, zoals continue positieve luchtwegdruk (CPAP), of die deze therapie niet tolereren.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van OSA en cardiovasculair risico. OSA moet jaarlijks opnieuw worden beoordeeld.

Ozawade is geen therapie voor de onderliggende obstructie van de luchtwegen bij patiënten met OSA. Primaire OSA-therapie moet worden gehandhaafd of periodiek geëvalueerd bij patiënten die de primaire OSA-therapie niet verdragen.

#### Dosering

Pitolisant moet in de laagste werkzame dosis worden gebruikt, afhankelijk van de reactie en tolerantie van de individuele patiënt, volgens een opwaarts titratieschema, zonder de dosis van 18 mg/dag te overschrijden:

- Week 1: aanvangsdosis van 4,5 mg (één tablet van 4,5 mg) per dag.
- Week 2: de dosis mag worden verhoogd tot 9 mg (twee tabletten van 4,5 mg) per dag.

- Week 3: de dosis mag worden verhoogd tot 18 mg (één tablet van 18 mg) per dag of verlaagd tot 4,5 mg (één tablet van 4,5 mg) per dag.

De dosis kan op elk ogenblik worden verlaagd (tot 4,5 mg per dag) of verhoogd (tot 18 mg per dag) afhankelijk van de beoordeling van de arts en de reactie van de patiënt.

De totale dagelijkse dosis moet worden toegediend als een enkelvoudige dosis 's morgens bij het ontbijt.

#### *Behoud van werkzaamheid*

Aangezien de gegevens over de werkzaamheid op de lange termijn beperkt zijn (zie rubriek 5.1), dient de voortdurende werkzaamheid van de behandeling regelmatig door de arts te worden geëvalueerd.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten beschikbaar. Daarom moet de dosering worden aangepast aan hun individuele respons en tolerantie.

Slapeloosheid werd vaker gemeld bij ouderen en de dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie rubriek 4.8).

##### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig.

##### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een milde leverfunctiestoornis.

Bij patiënten met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B), moet de titratieperiode bestaan uit een opwaarts titratieschema in stappen van twee weken zijn in plaats van één na de start van de behandeling, vanwege de verwachte langere halfwaardetijd en hogere blootstelling, en een dosisaanpassing bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis kan uiteindelijk worden overwogen, afhankelijk van de individuele respons en tolerantie (zie rubriek 5.2).

Pitolisant is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubriek 4.3).

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Ozawade bij pediatrische patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA).

##### *Fenotype CYP2D6-metaboliseerders (indien bekend)*

In vergelijking met extensieve CYP2D6-metaboliseerders wordt een hogere systemische blootstelling (tot 3 maal) waargenomen bij trage CYP2D6-metaboliseerders en een lagere blootstelling (met een factor 0,8) bij ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders. Er worden geen verschillen in systemische blootstelling waargenomen tussen extensieve en intermediaire CYP2D6-metaboliseerders.

In het opwaartse titratieschema dient bij dosisverhoging rekening te worden gehouden met deze hogere blootstelling in trage CYP2D6-metaboliseerders, en een dosisaanpassing bij patiënten met een bekend traag metaboliseerders CYP2D6-genotype kan worden overwogen, afhankelijk van de individuele respons en tolerantie (zie rubriek 5.2). Verder kan momenteel geen aanbeveling voor de dosis worden gegeven voor ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders die een CYP3A-inductor gebruiken, omdat de farmacokinetiek bij deze subpopulatie momenteel onbekend is.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Psychiatrische stoornissen

Pitolisant moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische stoornissen zoals ernstige angst of zware depressie met suïcide-ideatie. Suïcide-ideatie is gemeld bij patiënten met psychiatrische voorgeschiedenis die werden behandeld met pitolisant.

##### Leverfunctiestoornis

Pitolisant moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en het doseringsschema moet worden aangepast volgens rubriek 4.2.

##### Gastro-intestinale stoornissen

Er zijn gastro-intestinale reacties gemeld bij het gebruik van pitolisant, daarom moet het met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met zuurgerelateerde maagstoornissen (zie rubriek 4.8) of wanneer het samen wordt toegediend met prikkelende stoffen voor de maag zoals corticosteroiden of NSAID's (zie rubriek 4.5).

##### Voedingsstoornissen

Pitolisant moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met ernstige obesitas of met ernstige anorexia (zie rubriek 4.8). In geval van significante gewichtsveranderingen moet de behandeling opnieuw geëvalueerd worden door de arts.

##### Hartstoornissen

In twee specifieke QT-studies veroorzaakten suprathérapeutische doses van pitolisant (6-12 keer de therapeutische dosis, dat wil zeggen 108 mg tot 216 mg) milde tot matige verlenging van het QTc-interval (10-13 ms). De volgende patiëntgroepen moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5): patiënten met een hartaandoening, hypertensie, een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) die tegelijkertijd andere QT-verlengende geneesmiddelen innemen of geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het risico op repolarisatieaandoeningen vergroten, patiënten die tegelijkertijd geneesmiddelen innemen die de  $C_{max}$  en AUC-verhouding van pitolisant significant verhogen (zie rubriek 4.5), en patiënten met een ernstige nier- of een matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

##### Epilepsie

Convulsies werden gemeld bij hoge doses in diersystemen (zie rubriek 5.3). In klinische studies werd één verergering van epilepsie gemeld bij één epilepsiepatiënt. Voorzichtigheid is geboden voor patiënten met ernstige epilepsie.

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en ten minste gedurende 21 dagen na stopzetting van de behandeling (op basis van de halfwaardetijd van pitolisant/metabolieten). Pitolisant kan de doeltreffendheid van hormonale

anticonceptie verminderen. Daarom moet er een alternatieve methode voor doeltreffende anticonceptie worden gebruikt als de vrouwelijke patiënt hormonale anticonceptie gebruikt (zie rubriek 4.5 en 4.6).

### Geneesmiddeleninteracties

De combinatie van pitolisant met substraten van CYP3A4 en met een smalle therapeutische marge moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Drugsmisbruik, rebound-effect

In een specifieke studie vertoonde pitolisant geen of een zeer laag signaal duidend op misbruik bij de huidige therapeutische dosis van 36 mg en bij doses tot 216 mg; bijgevolg is de kans op drugsmisbruik of gebruik als recreatieve drug met pitolisant erg laag.

Er werd geen rebound-effect gemeld tijdens klinische studies. Stopzetting van de behandeling moet echter worden opgevolgd.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Farmacodynamische interacties**

#### Antidepressiva

Tri- of tetracyclische antidepressiva met antihistamine-eigenschappen op de histamine H1-receptor (bijv. imipramine, clomipramine, mirtazapine) kunnen de werkzaamheid van pitolisant verminderen omdat ze mogelijk het effect beperken van endogene histamine dat wordt vrijgegeven in de hersenen door de behandeling. Een alternatief moet worden gebruikt.

#### Antihistaminica

Antihistaminica (H1-receptorantagonisten) die de bloed-hersenbarrière passeren (bijv. feniraminemaleaat, chloorfeniramine, difenhydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine) kunnen de werkzaamheid van pitolisant beperken en een alternatief moet worden gebruikt.

QT-verlengende stoffen of stoffen waarvan bekend is dat ze het risico op repolarisatiestoornissen verhogen (bv. haloperidol, risperidon, erytromycine, claritromycine, roxitromycine, loratadine, sildenafil)

Combinatie met pitolisant moet nauwlettend opgevolgd worden (zie rubriek 4.4).

### **Farmacokinetische interacties**

Bij personen die intermediaire, extensieve (normale) of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn, is CYP2D6 het voornaamste enzym dat betrokken is bij de biotransformatie van pitolisant en is CYP3A in mindere mate betrokken. Bij personen die trage CYP2D6-metaboliseerders zijn of intermediaire, extensieve of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn die CYP3A-inductoren gebruiken, is CYP3A significant betrokken bij de biotransformatie van pitolisant en is CYP2D6 in mindere mate betrokken.

#### *Geneesmiddelen die een invloed hebben op het metabolisme van pitolisant*

##### *- CYP2D6-remmers*

CYP2D6-remmers zullen hoogstwaarschijnlijk een effect hebben op de farmacokinetiek van pitolisant bij personen die intermediaire, extensieve of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn en die geen CYP3A-inductoren gebruiken, maar niet bij personen die trage CYP2D6-metaboliseerders of intermediaire of extensieve metaboliseerders zijn, of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders die CYP3A-inductoren gebruiken. Een dosisaanpassing tijdens de combinatie zou uiteindelijk kunnen worden overwogen afhankelijk van de individuele respons en tolerantie.

De gelijktijdige toediening van pitolisant met paroxetine deed de gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC_{0-72h}$  - verhouding van pitolisant significant stijgen met respectievelijk een factor van ongeveer 1,5 en 2. Gezien de tweevoudige stijging van blootstelling aan pitolisant dient de gelijktijdige toediening ervan met CYP2D6-remmers (bijv. paroxetine, fluoxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, kinidine, terbinafine, cinacalcet) voorzichtig te gebeuren.

- Enzyminductoren

CYP3A-inductoren zullen hoogstwaarschijnlijk een effect hebben op de farmacokinetiek van pitolisant bij trage en ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders en hun effect bij deze populaties is momenteel niet bekend. Klinische monitoring is noodzakelijk wanneer beide werkzame stoffen worden gecombineerd en mogelijk ook een dosisaanpassing tijdens deze combinatie en één week na de behandeling met de inductor.

De gelijktijdige toediening van pitolisant met rifampicine in meerdere doses deed de gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC$ -verhouding van pitolisant significant dalen met respectievelijk ongeveer een factor 0,6 en 0,5. Daarom moet de gelijktijdige toediening van pitolisant met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) voorzichtig gebeuren. Vanwege het sterke CYP3A4-inducerende effect van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met pitolisant.

- CYP3A4-remmers

CYP3A-remmers zullen hoogstwaarschijnlijk een effect hebben op de farmacokinetiek van pitolisant bij trage CYP2D6-metaboliseerders en hun effect bij deze populatie is momenteel niet bekend. De combinatie van pitolisant met grapefruitsap en itraconazol werd geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers. Met geen van deze combinaties werd een klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddelinteractie aangetoond. Echter, op basis van het biotransformatiepad is voorzichtigheid geboden bij personen die trage CYP2D6-metaboliseerders zijn, vanwege een aanzienlijke afname van de klaring en een toename van de blootstelling.

- Overig

In een klinische studie met meervoudige doses verlaagde de combinatie van pitolisant met probenecide de  $AUC$  van pitolisant met ongeveer een factor 0,7. Het onderliggende mechanisme is onbekend. Een dosisaanpassing tijdens de combinatie zou uiteindelijk kunnen worden overwogen afhankelijk van de individuele respons en tolerantie.

*Geneesmiddelen waarvan pitolisant het metabolisme kan beïnvloeden*

- CYP3A4- en CYP2B6-substraten

Een klinische inductiestudie toonde aan dat pitolisant een zwakke inductor van CYP3A is (0,2-voudige vermindering van de blootstelling aan midazolam). Daarom moet de combinatie van pitolisant met substraten van CYP3A4 en met een smal therapeutisch gebied (bijv. immunosuppressiva, docetaxel, kinaseremmers, cisapride, pimozide, halofantrine) worden vermeden (zie rubriek 4.4). Met andere CYP3A4-, CYP2C- (bijv. repaglinide, fenytoïne, warfarine), P-gp- (bijv. dabigatran, digoxine) en UGT- (bijv. morfine, paracetamol, irinotecan) substraten moet de werkzaamheid ervan nauwlettend klinisch worden opgevolgd.

Pitolisant kan de blootstelling aan orale anticonceptiva verminderen en er moet een aanvullende betrouwbare anticonceptiemethode worden gebruikt (zie rubriek 4.6).

- Substraten van OCT1

Pitolisant kan een klinisch relevante remmer van OCT1 zijn op basis van in vitro gegevens en er kan een klinisch relevante interactie optreden met substraten van OCT1 (bijv. metformine).

Zelfs al is de klinische relevantie van dit effect niet vastgesteld, er wordt toch aangeraden om voorzichtig te zijn wanneer pitolisant wordt toegediend met een substraat van OCT1 (bijv. metformine [biguanides]) (zie rubriek 5.2).

- Overig

De combinatie van pitolisant met modafinil of natriumoxybaat werd geëvalueerd bij gezonde vrijwilligers bij therapeutische doses. Er werd geen klinisch relevante farmacokinetische

geneesmiddelinteractie aangetoond met modafinil of met natriumoxybaat en er is geen dosisaanpassing nodig wanneer pitolisant gelijktijdig wordt toegediend met deze huidige behandelingen van OSA-symptomen.

Pitolisant verlaagt de blootstelling aan olanzapine met een factor 0,3.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en ten minste gedurende 21 dagen na stopzetting van de behandeling (op basis van de halfwaardetijd van pitolisant/metabolieten). Pitolisant/metabolieten kunnen de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie verminderen. Daarom moet er een alternatieve methode voor doeltreffende anticonceptie worden gebruikt als de vrouw hormonale anticonceptie gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pitolisant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder teratogeniciteit. Bij ratten werd aangetoond dat pitolisant/metabolieten de placenta passeren (zie rubriek 5.3).

Pitolisant mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan het potentiële risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Uit dieronderzoek blijkt dat pitolisant/metabolieten in melk worden uitgescheiden. Daarom moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met pitolisant (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden op effecten op spermaparameters, zonder significante impact op het voortplantingsvermogen bij mannetjes en daling van het percentage levende foetussen bij behandelde vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pitolisant heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten die pitolisant gebruiken en abnormaal slaperig zijn, moeten erop worden gewezen dat hun niveau van alertheid mogelijk niet naar normaal terugkeert. Patiënten met overmatige slaperigheid overdag, waaronder gebruikers van pitolisant, moeten frequent opnieuw worden beoordeeld op hun mate van slaperigheid en, waar gepast, moet hen geadviseerd worden om niet te rijden en om andere mogelijk gevaarlijke activiteiten te vermijden.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn 12,4%, insomnia (alle soorten) 8,9%, nausea 3,3%, angst 2,2%, abdominale pijn 2,8%, draaiduizeligheid 1,7% en diarree 1%.

## Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met pitolisant tijdens klinische studies en zijn hieronder weergegeven als MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en frequentie; de frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); binnen elke frequentie worden de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst voorgesteld:

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen			Herpes zoster Virale bovensteluchtweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Alanine-aminotransferase verhoogd Bloed cholesterol verhoogd Bloeddruk verhoogd Bloed triglyceriden verhoogd Leverenzymen verhoogd Transaminase verhoogd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Alcoholintolerantie Gestimuleerde eetlust Hypoglykemie Gewicht verlaagd Gewicht verhoogd
Psychische stoornissen		Insomnia (alle soorten) Angststoornissen Slaapstoornissen	Confusie-arousal Depressiestoornissen en -afwijkingen Vrees Prikkelbaarheid Nervositeitsstoornissen Libido-stoornissen Paniekreactie Onttrekkingssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn		Circadiane slaapritmestoornis Duizeligheid Dysgeusie Psychomotorische hyperactiviteit Migraine Slaap paralyse Hypotonie
Oogaandoeningen			Droog oog Fotopsie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Draaiduizeligheid	Tinnitus
Hartaandoeningen			Atrioventriculair blok eerstegraads Hartkloppingen Tachycardie Ventriculaire extrasystoles Elektrocardiogram QT verlengd Hartfrequentie verhoogd
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Opvlieger



Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Geeuwen Hoesten Nachtelijke dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen		Nausea/braken Abdominale pijn en abdominaal ongemak Diarree	Constipatie Droge mond Enterocolitis Verkleurde feces Maagdarmstelselaandoeningen Slechtriekende adem Flatulentie Rectale hemorragie Speekselhypersecretie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Rash Hyperhidrose Pruritus Erytheem Koud zweet Nachtzweet Zonnedermatose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Ledematenongemak Spierspasmen Myalgie Artralgie Tendinitis
Nier- en urinewegaandoeningen			Pollakisurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn en ongemak	Asthenie Pyrexie Dorst

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Hoofdpijn en slapeloosheid*

Tijdens klinische onderzoeken bij de OSA-indicatie zijn episodes van hoofdpijn en insomnie vaker gemeld (12,4% en 8,9%) bij vrouwen (hoofdpijn en insomnie) en bij oudere patiënten (insomnie). De meeste van deze bijwerkingen waren mild tot matig (zie rubriek 4.2). De dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast.

#### *Maagstoornissen*

Maagaandoeningen waarschijnlijk veroorzaakt door hyperaciditeit zijn tijdens klinische studies gemeld bij 3,5% van de patiënten die pitolisant kregen. Bij vrouwen wordt vaker nausea gerapporteerd. Deze effecten waren meestal mild tot matig. Als ze aanhouden, kan een corrigerende behandeling met protonpompremmers worden gestart.

#### *Patiënten met een lage/normale Body Mass Index (BMI) (<25)*

Hoofdpijn, insomnie, nausea en angst zijn vaker gemeld bij patiënten met een laag/normaal BMI. De dosering moet dienovereenkomstig worden aangepast.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Symptomen bij een overdosis van pitolisant kunnen onder meer hoofdpijn, slaperigheid, prikkelbaarheid, misselijkheid en buikpijn zijn.

### Behandeling

In geval van een overdosis worden ziekenhuisopname en bewaking van de vitale functies aanbevolen. Er is geen duidelijk geïdentificeerd tegengif.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere geneesmiddelen voor het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX11.

### Werkingsmechanisme

Pitolisant is een oraal actieve histamine H<sub>3</sub>-receptorantagonist/inverse agonist die door blokkering van histamine-autoreceptoren de activiteit bevordert van histaminerge neuronen van de hersenen, een groot arousalstelsel met wijdverspreide projecties naar alle delen van de hersenen. Pitolisant moduleert ook verschillende neurotransmittersystemen, waardoor de afgifte van acetylcholine, noradrenaline en dopamine in de hersenen wordt verhoogd.

### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van pitolisant in de behandeling van overmatige slaperigheid overdag (EDS) bij patiënten met obstructieve slaapapneu (OSA) is onderzocht in twee cruciale klinische onderzoeken: HAROSA I en HAROSA II.

In HAROSA I werd de werkzaamheid en veiligheid van pitolisant bestudeerd bij de behandeling van EDS bij patiënten met obstructief slaapapneusyndroom (OSA) die werden behandeld met continue positieve luchtdruk (CPAP), maar nog steeds aangaven last te hebben van EDS. Dit was een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van pitolisant versus placebo met een 12 weken durende dubbelblinde fase. 244 patiënten werden geanalyseerd (183 pitolisant, 61 placebo), 83% man, gemiddeld 53 jaar oud, 12% ouder dan 65 jaar. Patiënten hadden EDS (een Epworth Sleepiness Scale [ESS]-score groter dan of gelijk aan 12) en werden gedurende een periode van minimaal 3 maanden aan nCPAP-therapie onderworpen en gaven nog steeds aan last te hebben van EDS, ondanks de inspanningen die vooraf waren gedaan om een efficiënte nCPAP te verkrijgen.

De primaire werkzaamheidsvariabele was de verandering in de Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score tussen de baseline en het einde van de behandeling. Tijdens de dubbelblinde fase was de maximale voorgeschreven dosis 18 mg voor 79,8% van de patiënten in de actieve behandelingsgroep en voor 88,5% van de patiënten in de placebogroep. De maximale dosis wordt bereikt na een titratie van drie weken, beginnend met 4,5 mg.

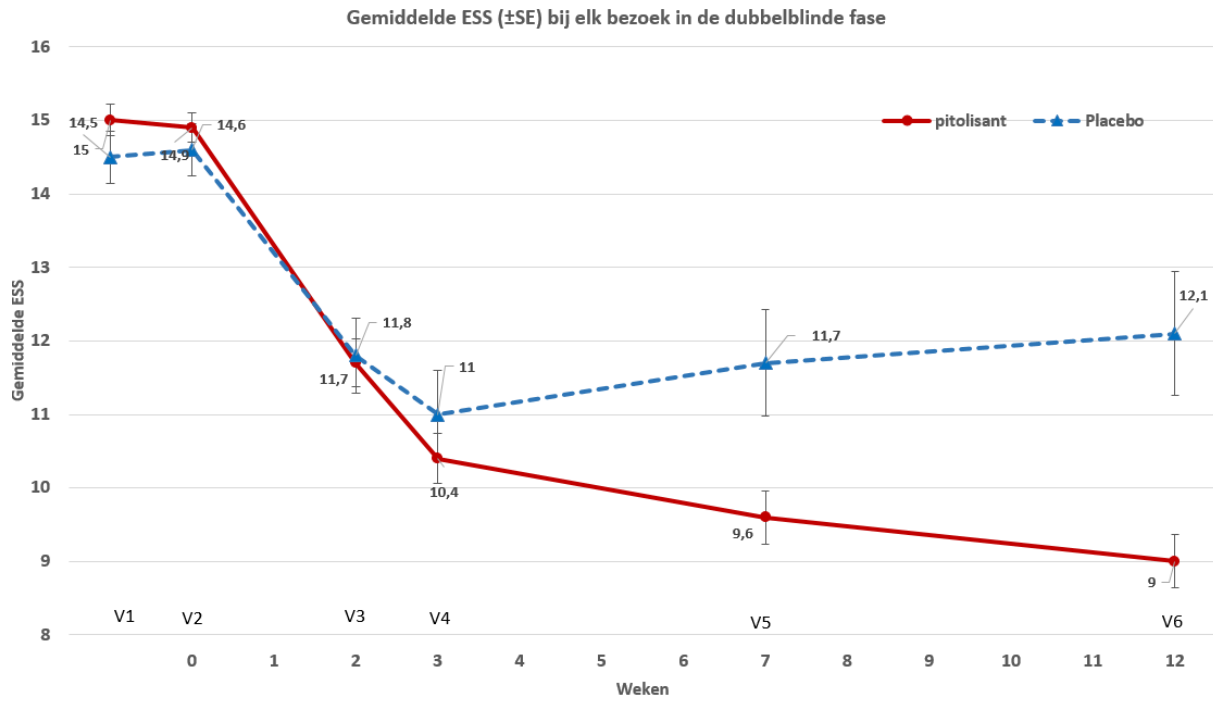
Na 12 weken dubbelblinde behandeling werd een significante verbetering van de ESS gemeld met pitolisant in vergelijking met placebo (tabel 1).

**Tabel 1: overzicht van werkzaamheidsresultaten na 12 weken in HAROSA I**

Parameters	Behandelgroep (n)	Baseline-score (bij V2)	Eindscore (bij V6)	Verandering	Verskil met placebo	P-waarde
------------	-------------------	-------------------------	--------------------	-------------	---------------------	----------

					<b>95%-BI</b>	
<b>ESS (SD)</b>	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6[-3,9;-1,4]	P<0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

**Figuur 1 Veranderingen in de score op de Epworth Sleepiness Scale (ESS) in onderzoek P09-08**  
**Dubbelblinde fase - ITT-populatie (N = 244)**



In HAROSA II werd de werkzaamheid en veiligheid van pitolisant bestudeerd bij de behandeling van EDS bij patiënten met obstructief slaapapneusyndroom (OSA) die de behandeling met continue positieve luchtwegdruk (CPAP) weigerden. Dit was een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van pitolisant versus placebo met een 12 weken durende dubbelblinde fase gevolgd door een 40 weken durende open-label extensiefase. 268 patiënten werden geanalyseerd (201 pitolisant, 67 placebo), 75% man, gemiddeld 52 jaar oud, 12% ouder dan 65 jaar. Patiënten hadden een Epworth Sleepiness Scale [ESS]-score groter dan of gelijk aan 12 en weigerden te worden behandeld met nCPAP-therapie en gaven nog steeds aan last te hebben van EDS.

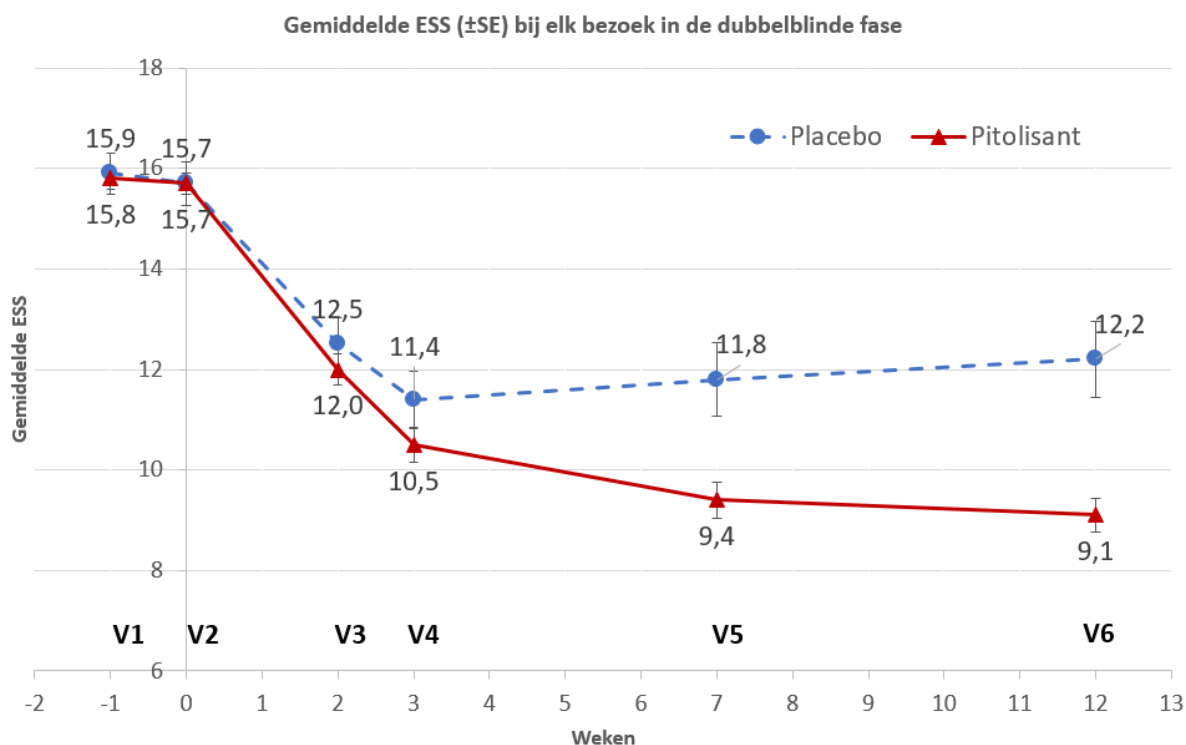
De primaire werkzaamheidsvariabele was de verandering in Epworth Sleepiness Scale (ESS)-score tussen de baseline en het einde van de behandeling. Tijdens de dubbelblinde fase was de maximale voorgeschreven dosis 18 mg voor 82,5% van de patiënten in de actieve behandelingsgroep en voor 86,6% van de patiënten in de placebogroep.

Na 12 weken dubbelblinde behandeling werd een significante verbetering van de ESS gemeld met pitolisant vergeleken met placebo (correctie met ANCOVA-model voor ESS en BMI bij V2 en studiecentrum als willekeurig effect) (Tabel 2).

**Tabel 2: overzicht van werkzaamheidsresultaten na 12 weken in HAROSA II**

Parameters	Behandelgroep (n)	Baseline-score (bij V2)	Eindscore (bij V6)	Verandering	Verskil met placebo 95%-BI	P-waarde
<b>ESS (SD)</b>	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0;-1,5]	P<0,001
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

**Figuur 2** Veranderingen in de score op de Epworth Sleepiness Scale (ESS) in onderzoek P09-09  
**Dubbelblinde fase - ITT-populatie (N = 268)**



In een uitgebreide analyse werden de twee HAROSA-onderzoeken vergeleken en gecombineerd, waarbij significante verbeteringen door pitolisant vergeleken met placebo op de belangrijkste parameters (ESS, OSleR-test, Pichot-vermoeidheidsschaal en CGI) werden aangetoond.

**Tabel 3: Belangrijkste werkzaamheidsresultaten in gepoolde analyse HAROSA I - HAROSA II**

	Gemiddelde	95%-BI	p
OSleR-test <sup>(1)</sup>	1,18	1,02; 1,35	P=0,022
Pichot-vermoeidheidsschaal <sup>(2)</sup>	-1,27	-2,30; -0,23	P=0,017
CGI <sup>(3)</sup>	-0,63	-0,84; -0,47	P<0,001

- 1) gemiddelde verhouding pitolisant/placebo
- 2) behandelingseffect
- 3) verschil pitolisant-placebo

#### Open-label gegevens

Patiënten die deelnamen aan de dubbelblinde periode van 12 weken van de HAROSA I- en HAROSA II-onderzoeken, konden deelnemen aan de open-labelfase van 40 weken. Het primaire doel van de open-labelfase was de veiligheid en doeltreffendheid van pitolisant op lange termijn tot 18 mg/dag. Handhaving van het effect van pitolisant bij EDS bij OSA-patiënten is niet vastgesteld in geblindeerde, placebogecontroleerde onderzoeken. In HAROSA I stopte 1,5% van de patiënten de deelname aan het onderzoek tijdens de open-labelfase vanwege een gebrek aan werkzaamheid en 4,0% vanwege bijwerkingen. In HAROSA II stopte 1,3% van de patiënten de deelname aan het onderzoek tijdens de open-labelfase, vanwege een gebrek aan werkzaamheid en 2,5% vanwege bijwerkingen.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ozawade in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor obstructieve slaapapneu (OSA) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De blootstelling aan pitolisant bij gezonde vrijwilligers werd beoordeeld in studies met meer dan 200 proefpersonen die doses pitolisant kregen in enkelvoudige toediening tot 216 mg en gedurende een periode tot 28 dagen.

### Absorptie

Pitolisant wordt goed en snel geabsorbeerd waarbij de piekplasmaconcentratie ongeveer drie uur na toediening wordt bereikt. De steady-state (geometrisch gemiddelde, CV%)  $C_{\max}$  en AUC van de therapeutische dosis (18 mg) is respectievelijk 35,5 ng/ml (59,2%) en 378 ng x u/ml (86,3%). Bij herhaalde toedieningen wordt de steady-state bereikt na 5-6 dagen toediening, hetgeen leidt tot een verhoging van het serumniveau met ongeveer een factor 2. De interindividuele variabiliteit is nogal hoog (Geom CV% van 59,2 en 86,3 voor  $C_{\max}$  en AUC<sub>0-24h</sub> respectievelijk), waarbij sommige vrijwilligers een afwijkend hoog profiel vertonen (zonder tolerantieproblemen). De farmacokinetiek van pitolisant wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname.

### Distributie

Pitolisant vertoont hoge serumproteïnebinding (91,4-95,2%) en vertoont bij benadering een gelijke distributie tussen rode bloedcellen en plasma. Pitolisant wordt breed gedistribueerd met een schijnbaar distributievolume van 5-10 l/kg.

### Biotransformatie

Het metabolisme van pitolisant bij mensen is goed gekarakteriseerd en vertegenwoordigt de belangrijkste eliminatieroute. De belangrijkste niet-geconjugeerde metaboliëten zijn gesplitste vormen van pitolisant, die leiden tot inactieve belangrijke carboxylzuurmetaboliëten, waarvan er drie belangrijke en in mindere mate vijf gehydroxyleerde/N-oxide-derivaten zijn die op verschillende posities in urine en serum worden aangetroffen. Door de *in vitro* bepaalde enzymbijdrage te combineren met de blootstelling van de belangrijkste metaboliëten die in het massabalansonderzoek zijn geïdentificeerd, is de geschatte totale bijdrage van CYP-enzymen aan het metabolisme van pitolisant bepaald op 60% voor CYP2D6 en ~30% voor CYP3A4/3A5 wanneer het CYP2D6-fenotype een snelle metaboliseerder is. Verschillende geconjugeerde metaboliëten werden geïdentificeerd, waarbij de belangrijkste twee (inactieve) glycineconjugaten van carboxylzuurmetaboliëten van pitolisant en een glucuronide van een ketonmetaboliëten van monohydroxy-onverzadigd pitolisant zijn.

### Remming/inductie

Op levermicrosomen remmen pitolisant en de belangrijkste metaboliëten ervan de activiteiten van de cytochromen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 en CYP3A4 en van uridine-difosfo-glucuronosyltransferase-isovormen UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7 niet significant tot de concentratie van 13,3 µM, een niveau dat aanzienlijk hoger is dan de niveaus die worden bereikt met de therapeutische dosis. Pitolisant is een remmer van CYP2D6 met matige potentie ( $IC_{50} = 2,6 \mu\text{M}$ ).

Op basis van *in vitro* gegevens zouden pitolisant en de belangrijkste metaboliëten ervan CYP3A4 en CYP2B6 kunnen induceren bij therapeutische concentraties en door extrapolatie, CYP2C, UGT's en P-gp. Er is een klinische studie uitgevoerd om het effect van pitolisant op CYP3A4 en CYP2B6 te beoordelen met respectievelijk midazolam en bupropion als een CYP3A4- en een CYP2B6-modelsubstraat. Pitolisant heeft geen invloed op de farmacokinetiek van bupropion en is bijgevolg geen CYP2B6- of CYP1A2-inductor en dient te worden beschouwd als een borderline/zwakke inductor bij klinisch relevante concentraties.

*In vitro* studies geven aan dat pitolisant noch een substraat noch een remmer van humaan P-glycoproteïne en borstkanker resistentie-eiwit (BCRP) is. Pitolisant is geen substraat van OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant is geen significante remmer van OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 of MATE2K in de geteste concentraties. Pitolisant vertoont meer dan 50% inhibitie tegenover OCT1 (organische kationtransporters 1) bij 1,33 µM, de geëxtrapoleerde  $IC_{50}$  van pitolisant bedraagt 0,795 µM (zie rubriek 4.5).

### Eliminatie

Pitolisant heeft een plasmahalfwaardetijd van 10-12 uur. De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via urine (bij benadering 90%) door farmacologisch inactieve niet-geconjugeerde en glycine- en glucuronidegeconjugeerde metabolieten. Een kleine fractie (2,3%) werd teruggevonden in de ontlasting.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Een cross-study beoordeling van gegevens met een enkelvoudige dosis toont aan dat de blootstelling aan pitolisant proportioneel toeneemt met doses tussen 18 en 216 mg pitolisant, maar iets meer dan dosisproportioneel over het klinische dosisbereik van 4,5 tot 18 mg.

#### Speciale populaties

Het is onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante verschillen zijn in de farmacokinetiek van pitolisant als gevolg van geslacht.

Pitolisant is niet onderzocht bij obese populaties met een BMI >40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Ouderen*

Bij 68- tot 80-jarige gezonde vrijwilligers was de farmacokinetiek van pitolisant niet verschillend vergeleken met jongere patiënten (18 tot 45 jaar). Bij patiënten ouder dan 80 jaar vertoonde de kinetiek een lichte variatie zonder klinische relevantie. Er zijn beperkte gegevens bij oudere patiënten beschikbaar. Daarom moet de dosering aangepast worden volgens de leverstatus (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie (fases 2 tot 4 volgens de internationale classificatie van chronische nierziekte, d.w.z. creatinineklaring tussen 15 en 89 ml/min), hadden de C<sub>max</sub> en AUC de neiging verhoogd te zijn met een factor 2,5 (zie rubriek 4.2). Het onderliggende mechanisme is onbekend.

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) nam de AUC met een factor 1,4 toe, terwijl de C<sub>max</sub> onveranderd bleef vergeleken met normale gezonde vrijwilligers.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) steeg de AUC met een factor 2,4 terwijl de C<sub>max</sub> onveranderd bleef (zie rubriek 4.2). De farmacokinetiek van pitolisant na herhaalde toediening bij patiënten met een leverfunctiestoornis is nog niet geëvalueerd.

#### *Ras*

Alle studies zijn hoofdzakelijk uitgevoerd met blanke proefpersonen (blank = 270; zwart = 38; Aziatisch = 20; overig = 3). Op basis van de door de aanvrager verstrekte gegevens lijkt de blootstelling voor de verschillende rassen vergelijkbaar te zijn.

#### *CYP2D6-fenotypes en CYP3A-polymorfisme*

De blootstelling aan pitolisant was hoger in de trage CYP2D6-metaboliseerders na een enkele dosis en bij steady-state; C<sub>max</sub> en AUC<sub>(0-tau)</sub> waren ongeveer een factor 2,7 en 3,2 hoger op dag 1 en een factor 2,1 en 2,4 hoger op dag 7. De serumhalfwaardetijd van pitolisant was langer bij trage CYP2D6-metaboliseerders in vergelijking met de extensieve metaboliseerders.

Bij personen die intermediaire, extensieve (normale) of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn, is CYP2D6 het voornaamste enzym dat betrokken is bij de biotransformatie van pitolisant en is CYP3A in mindere mate betrokken. Het is onwaarschijnlijk dat genetische polymorfismen in CYP3A4 en CYP3A5 een significant effect hebben op de farmacokinetiek van pitolisant.

Bij deze personen zullen CYP2D6-remmers een effect hebben op de farmacokinetiek van pitolisant en CYP3A-remmers niet. Bij personen die ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn, kunnen CYP3A-inductoren leiden tot een nog snellere eliminatie van pitolisant en lagere blootstellingen in vergelijking met de andere subgroepen. Dit kan resulteren in blootstellingen onder therapeutische concentraties.

Bij personen die trage CYP2D6-metaboliseerders of intermediaire, extensieve of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn en die CYP3A-inductoren gebruiken, is CYP3A significant betrokken bij de

biotransformatie van pitolisant en is CYP2D6 in mindere mate betrokken. Alleen onder deze omstandigheden kunnen genetische polymorfismen in CYP3A4 en 3A5 een significant effect hebben op de farmacokinetiek van pitolisant.

Bij personen die trage CYP2D6-metaboliseerders zijn, zullen CYP3A-remmers en -inductoren in veel mindere mate een effect hebben op de farmacokinetiek van pitolisant en CYP2D6-remmers.

Bij patiënten die intermediaire, extensieve of ultrasnelle CYP2D6-metaboliseerders zijn en die een CYP3A-inductor gebruiken, zal een CYP3A-remmer leiden tot een afname van de bijdrage van CYP3A aan het algehele metabolisme. De blootstelling is echter hoogstwaarschijnlijk vergelijkbaar met die bij proefpersonen die geen CYP3A-inductor gebruiken. In deze subpopulatie is het dus onwaarschijnlijk dat CYP3A-remming de farmacokinetiek van pitolisant zal beïnvloeden.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten kwamen voorbijgaande, omkeerbare convulsieve episoden voor bij  $T_{max}$  die mogelijk te wijten waren aan een metaboliet die overvloedig voorkomt bij deze soort, maar niet bij de mens. Bij apen werden bij de hoogste doses voorbijgaande CZS-gerelateerde klinische tekenen gemeld waaronder emesis, tremoren en convulsies. Bij de hoogste doses lieten ratten een aantal beperkte histopathologische veranderingen zien in sommige organen (lever, duodenum, thymus, bijnier en long).

Pitolisant blokkeerde het hERG-kanaal met een  $IC_{50}$  hoger dan de therapeutische concentraties en induceerde een lichte QTc-verlenging bij honden.

In preklinische studies werd onderzoek naar het risico op afhankelijkheid van het geneesmiddel en op misbruik van het geneesmiddel uitgevoerd bij muizen, ratten en apen. Er kon echter geen eindconclusie worden getrokken over het tolerantie-, afhankelijkheids- en zelftoedieningsonderzoek.

Pitolisant was niet genotoxisch of carcinogeen.

Er werd een teratogeen effect van pitolisant geobserveerd bij toxische doses voor de moeder (veiligheidsmarge van teratogeniciteit respectievelijk 7,3 en 2,6 bij ratten en konijnen). Bij hoge doses induceerde pitolisant afwijkingen in de morfologie van het sperma en verlaagde het de motiliteit zonder enig significant effect op de vruchtbaarheidsindices bij mannelijke ratten. Het verlaagde ook het percentage levende bevruchte eitjes en verhoogde het aantal verliezen na innesteling bij vrouwelijke ratten (veiligheidsmarge van 2,3). Het veroorzaakte een vertraging in de postnatale ontwikkeling (veiligheidsmarge van 2,3).

Er werd aangetoond dat pitolisant/metabolieten bij dieren de placentabarière passeren en uitgescheiden worden in moedermelk bij dieren.

#### Juveniele toxiciteitsstudie

Juveniele toxiciteitsstudies bij ratten toonden aan dat de toediening van pitolisant in hoge doses een dosisgerelateerde mortaliteit en convulsieve episode induceerde die te wijten kunnen zijn aan een metaboliet die overvloedig aanwezig is bij ratten, maar niet bij de mens.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose (E 460)

Crospovidon type A (E 1202)

Talk (E 553b)

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij silicium (E 551)

## Omhulling

Polyvinylalcohol (E 1203)  
Titaniumdioxide (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talk (E 553b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met een verzegelde, kindveilige, polypropyleen schroefdop voorzien van droogmiddel (silicagel).

#### Ozawade 4,5 mg

Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 fles van 30 tabletten of 1 fles met 90 tabletten.

#### Ozawade 18 mg

Verkrijgbaar in verpakkingen met 1 fles met 30 tabletten of 1 fles met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parijs  
Frankrijk  
Tel: +33 (0)1 47 03 66 33  
Fax: +33 (0)1 47 03 66 30  
e-mail: [contact@bioprojet.com](mailto:contact@bioprojet.com)

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1546/001  
EU/1/21/1546/002  
EU/1/21/1546/003  
EU/1/21/1546/004



**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ozawade 4,5 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 4,45 mg pitolisant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parijs  
Frankrijk

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1546/001  
EU/1/21/1546/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ozawade 4,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Ozawade 4,5 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 tabletten  
90 tabletten

**6. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ozawade 18 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Parijs  
Frankrijk

**12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1546/002  
EU/1/21/1546/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ozawade 18 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Ozawade 18 mg filmomhulde tabletten  
pitolisant  
oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 tabletten  
90 tabletten

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Ozawade 4,5 mg filmomhulde tabletten Ozawade 18 mg filmomhulde tabletten pitolisant**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ozawade en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Ozawade en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Ozawade is een geneesmiddel dat de werkzame stof pitolisant bevat.

Ozawade wordt gebruikt bij volwassenen met obstructieve slaapapneu om overmatige slaperigheid overdag te behandelen. Het wordt gebruikt wanneer slaperigheid optreedt ondanks behandeling met continue positieve luchtdruk (CPAP) en bij patiënten die CPAP niet verdragen.

Obstructieve slaapapneu (OSA) is een aandoening waarbij u tijdens de slaap gedurende ten minste 10 seconden stopt met ademen. Dit kan leiden tot overmatige slaperigheid overdag en de neiging om plots in slaap te vallen in ongepaste situaties (slaapaanvallen).

De werkzame stof, pitolisant, werkt op receptoren (doelen) op cellen in de hersenen die betrokken zijn bij het stimuleren van de alertheid. Dit effect helpt om slaperigheid en vermoeidheid overdag te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft ernstige leverproblemen. Pitolisant wordt normaal gesproken afgebroken in de lever. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie kunnen er hoge concentraties pitolisant ontstaan.
- U geeft borstvoeding.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- U heeft ooit een angststoornis of een depressie gehad met zelfmoordgedachten.
- U heeft leverproblemen. Uw dosis moet daardoor mogelijk worden aangepast.
- U heeft een maagzweer of u neemt geneesmiddelen die uw maag kunnen irriteren, zoals ontstekingsremmers. Er kunnen zich namelijk maagklachten voordoen bij het gebruik van Ozawade.
- U heeft ernstig overgewicht of ondergewicht, aangezien uw gewicht kan toenemen of afnemen terwijl u Ozawade gebruikt.
- U heeft hartproblemen. Uw arts zal dit regelmatig moeten controleren terwijl u Ozawade inneemt.
- U heeft ernstige epilepsie.

Als een van de bovenstaande gevallen op u van toepassing is, neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Ozawade inneemt.

Ozawade is geen vervanging voor uw primaire OSA-behandeling, zoals CPAP. U moet een dergelijke behandeling blijven gebruiken naast Ozawade.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Ozawade mag niet worden ingenomen door kinderen of jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Ozawade nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Ozawade kan invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen, en andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van Ozawade. Het kan nodig zijn dat uw arts uw dosis aanpast.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- antidepressiva zoals clomipramine, duloxetine, fluoxetine, imipramine, mirtazapine, paroxetine en venlafaxine
- bupropion, gebruikt als antidepressivum of als hulpmiddel bij het stoppen met roken
- geneesmiddelen voor de behandeling van allergieën, die antihistaminica worden genoemd, zoals feniraminemaleaat, chloorfeniramine, difenhydramine, promethazine, mepyramine, doxylamine
- rifampicine, een antibioticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose en sommige andere infecties
- geneesmiddelen tegen epilepsie (om toevallen te voorkomen) zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne
- hartmedicijnen zoals digoxine en kinidine
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel tegen depressie
- cinacalcet, gebruikt voor de behandeling van aandoeningen van de bijnieren
- terbinafine, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties
- diabetesgeneesmiddelen zoals metformine en repaglinide
- geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, zoals docetaxel en irinotecan
- cisapride, gebruikt voor de behandeling van zuurbranden
- pimozide, gebruikt voor de behandeling van bepaalde psychische stoornissen
- halofantrine, gebruikt voor de behandeling van malaria
- efavirenz, een antiviraal geneesmiddel om een hiv-infectie te behandelen
- morfine, gebruikt voor de behandeling van ernstige pijn
- paracetamol, gebruikt om pijn te behandelen
- anticoagulantia (geneesmiddelen die bloedstolsels voorkomen) zoals dabigatran en warfarine
- probenecide, gebruikt voor de behandeling van jicht
- geneesmiddelen voor de behandeling van pijn, ontsteking en koorts, zoals acetylsalicylzuur (aspirine), diclofenac, ibuprofen, meloxicam en naproxen

- hormonaal anticonceptiemiddel (ter voorkoming van zwangerschap), zie ook onder 'Zwangerschap' hieronder.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

U mag Ozawade niet tijdens de zwangerschap gebruiken, tenzij u en uw arts besluiten dat u het moet innemen. Er is onvoldoende informatie over het risico van het gebruik van Ozawade tijdens de zwangerschap. Als u een vrouw bent, moet u effectieve anticonceptie toepassen tijdens uw behandeling met Ozawade en gedurende ten minste 21 dagen na het stoppen van de behandeling. Aangezien Ozawade de doeltreffendheid van hormonale anticonceptie (ter voorkoming van zwangerschap) kan verminderen, moet er een andere methode voor doeltreffende anticonceptie gebruikt worden.

#### Borstvoeding

U moet stoppen met het geven van borstvoeding als u Ozawade gaat gebruiken. Ozawade komt bij dieren in de melk terecht.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt zich slaperig voelen en uw concentratievermogen kan verminderd zijn. Wees voorzichtig met activiteiten die aandacht vereisen, zoals het besturen van een auto en het gebruiken van machines. Neem contact op met uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoe uw aandoening uw rijvaardigheid beïnvloedt.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De behandeling wordt normaal gestart met een dosis van 4,5 mg eenmaal per dag, en wordt geleidelijk verhoogd gedurende drie weken tot de meest geschikte dosis. Uw arts kan uw dosis op elk ogenblik verhogen of verlagen afhankelijk van hoe goed het geneesmiddel werkt voor u en hoe goed u het verdraagt. De maximale dagelijkse dosis is 18 mg.

Het kan enkele dagen duren voordat u voelt dat het geneesmiddel werkt en de maximale werking voelt u gewoonlijk na enkele weken.

Verander de Ozawade-dosis niet zelf. Elke verandering in de dosering moet worden voorgeschreven en gecontroleerd door uw arts.

Voor een dosis van 4,5 mg neemt u één tablet van 4,5 mg.

Voor een dosis van 9 mg neemt u twee tabletten van 4,5 mg.

Voor een dosis van 18 mg neemt u één tablet van 18 mg.

Neem Ozawade eenmaal per dag in, via de mond, 's morgens bij het ontbijt.

Neem de dosis Ozawade niet in de namiddag aangezien u anders moeilijk zult kunnen slapen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Ozawade heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar de spoedafdeling van uw dichtstbijzijnde ziekenhuis of neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt last hebben van hoofdpijn, maagpijn, of u kunt zich ziek voelen of geprikkeld zijn. U kunt ook problemen hebben om te slapen. Neem deze bijsluiter en eventuele overgebleven tabletten mee.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis heeft gemist, neem de volgende dosis dan volgens schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Ozawade tenzij uw arts u dat heeft verteld. Stop niet plots zelf met het innemen van Ozawade.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Moeite met slapen, slaapproblemen, zich angstig voelen
- Zich 'draaiërig' voelen (draaiduizeligheid)
- Hoge bloeddruk
- Misselijk gevoel, ongemak in de buik, diarree
- Pijn en ongemak

**Soms voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Virusinfectie van de bovenste luchtwegen (verkoudheid), koortsblaasjes
- Verandering in bloedingsanalyses, abnormale bloedwaarden die verband houden met de functie van de lever, verhoogde bloeddruk, verhoging van het cholesterolgehalte in het bloed
- Alcohol minder goed kunnen verdragen (alcoholintolerantie), verhoogde eetlust, lage bloedsuikerspiegel, verandering in lichaamsgewicht
- Prikkelbare stemming, verwardheid, angst, paniecreactie, veranderde of verhoogde seksuele interesse, zich depressief voelen, zich nerveus voelen
- Verlies van evenwicht, problemen met het slaapritme, smaakstoornissen, plotselinge en onvoorspelbare fasen van mobiliteit en immobiliteit, migraine, slaapverlamming, verlies van het vermogen om lichamelijke activiteiten uit te voeren
- Droge ogen, aanwezigheid van lichtflitsen of zwevende vlekjes in het zicht
- Suizen of zoemen in het oor
- Onregelmatig hartritme, hartkloppingen, snelle hartslag, abnormale hartslag
- Opvlieger
- Geeuwen, hoesten, 's nachts moeilijk ademen
- Verstopping (constipatie), droge mond, aandoeningen van het spijsverteringskanaal, ontsteking van het spijsverteringskanaal, verkleuring van de ontlasting, slechte adem, winderigheid, rectale bloeding (uit de anus), hoge afscheiding van speeksel
- Plotselinge huiduitslag, jeuk in het gezicht, roodheid van de huid, koud zweet, overmatig zweten, 's nachts zweten, abnormaal hoge gevoeligheid van de huid voor zonlicht
- Ongemak in armen en benen, spierkrampen, spierpijn, gewrichtspijn, pijn in de pezen
- Vaak plassen



- Moeheid (vermoeidheid), het warm hebben, dorst hebben

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Wat stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is pitolisant.

#### Ozawade 4,5 mg tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 4,45 mg pitolisant.

#### Ozawade 18 mg tablet

Elke tablet bevat pitolisanthydrochloride, overeenkomend met 17,8 mg pitolisant.

De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, talk, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij silicium, poly(vinylalcohol), titaniumdioxide, macrogol 3350.

### Hoe ziet Ozawade eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ozawade 4,5 mg wordt geleverd als een witte, ronde, dubbelbolle, filmomhulde tablet van 3,7 mm, gemarkeerd met “5” aan één zijde.

Ozawade 18 mg wordt geleverd als een witte, ronde, dubbelbolle, filmomhulde tablet van 7,5 mm, gemarkeerd met “20” aan één zijde.

Ozawade is verkrijgbaar in een fles van 30 tabletten of 90 tabletten.

Ozawade 4,5 mg: verkrijgbaar in verpakkingen met 1 fles van 30 tabletten of 1 fles met 90 tabletten.

Ozawade 18 mg: verkrijgbaar in verpakkingen van 1 fles met 30 tabletten of 1 fles met 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau

75002 Parijs  
Frankrijk

### **Fabrikant**

Ozawade 18 mg  
Inpharmasci  
ZI N°2 de Prouvy-Rouvignies  
1 rue Nungesser  
59121 Prouvy  
Frankrijk

Ozawade 4,5 mg  
Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Bioprojet Deutschland GmbH  
030/3465 5460-0  
[info@bioprojet.de](mailto:info@bioprojet.de)

#### **Nederland**

Bioprojet Benelux N.V.  
088 34 34 100  
[info@bioprojet.nl](mailto:info@bioprojet.nl)

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

Bioprojet Pharma

#### **Polska**

Bioprojet Pharma

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Bioprojet Italia srl  
+39 02 84254830  
[info@bioprojet.it](mailto:info@bioprojet.it)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.