

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ozawade 4,5 mg comprimate filmate

Ozawade 18 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ozawade 4,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 4,45 mg.

Ozawade 18 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Ozawade 4,5 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 3,7 mm, inscripționat cu „5” pe una dintre fețe.

Ozawade 18 mg comprimate filmate

Comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 7,5 mm, inscripționat cu „20” pe una dintre fețe.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ozawade este indicat pentru a îmbunătăți starea de veghe și a reduce somnolența diurnă excesivă (EDS) la pacienții adulți cu apnee obstructivă în somn (AOS), pentru care EDS nu a fost tratată în mod satisfăcător prin, sau care nu au tolerat, terapia primară pentru AOS, cum ar fi presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie instituit de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în tratamentul AOS și al riscului cardiovascular. Afecțiunea AOS ar trebui reexaminată anual.

Ozawade nu este o terapie pentru obstrucția căilor respiratorii care se produce subsidiar la pacienții cu AOS. Terapia primară pentru AOS trebuie menținută sau trebuie să se reverifice periodic reacțiile la pacienții care nu tolerează terapia primară pentru AOS.

#### Doze

Pitolisant trebuie administrat în cea mai mică doză eficace, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creștere a dozei, fără a depăși doza de 18 mg/zi:

- Săptămâna 1: doza inițială este de 4,5 mg (un comprimat de 4,5 mg) pe zi.
- Săptămâna 2: doza poate fi crescută la 9 mg (două comprimate de 4,5 mg) pe zi.

- Săptămâna 3: doza poate fi crescută la 18 mg (un comprimat de 18 mg) pe zi sau redusă la 4,5 mg (un comprimat de 4,5 mg) pe zi.

Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 18 mg pe zi) în orice moment în funcție de evaluarea de către medic și răspunsul pacientului.

Doza totală zilnică trebuie administrată în doză unică dimineața, la micul dejun.

#### *Menținerea eficacității*

Deoarece datele privind eficacitatea pe termen lung sunt limitate (vezi pct. 5.1), eficacitatea continuă a tratamentului trebuie evaluată în mod regulat de către medic.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

La vârstnici sunt disponibile date limitate. Prin urmare, doza trebuie ajustată în funcție de reacția și toleranța individuală a acestora.

S-a raportat insomnia într-o rată mai ridicată la vârstnici, iar doza trebuie ajustată în consecință (vezi pct. 4.8).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei.

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), perioada de titrare ar trebui să fie cu o creștere a titrării la două săptămâni, în loc de una după inițierea tratamentului, datorită timpului de înjumătățire preconizat mai lung și a expunerii mai mari, iar în cele din urmă ar putea fi avută în vedere o ajustare la pacienții cu insuficiența hepatică moderată în funcție de răspunsul individual și de toleranță (vezi pct. 5.2).

Pitolisantul este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3).

##### *Copii și adolescenți*

Nu există o utilizare relevantă a Ozawade la populația pediatrică în apneea obstructivă în somn (AOS).

##### *Fenotip de metabolizatori CYP2D6 (dacă este cunoscut)*

În comparație cu metabolizatorii CYP2D6 extensivi, se observă o expunere sistemică mai mare (de până la 3 ori) la metabolizatorii CYP2D6 lenți și o expunere mai mică (de 0,8 ori) la metabolizatorii CYP2D6 ultra-rapizi. Nu se observă diferențe în expunerea sistemică între metabolizatorii CYP2D6 extensivi și intermediari.

În schema de creștere treptată a dozei, creșterea dozei trebuie să ia în considerare expunerea mai mare la metabolizatorii lenți CYP2D6, iar ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut al metabolizatorului lent CYP2D6 poate fi luată în considerare în funcție de răspunsul individual și de toleranță (vezi pct. 5.2). În plus, în prezent, nu se poate oferi nicio recomandare de doză pentru metabolizatorii ultrarapizi ai CYP2D6 care iau un inductor CYP3A, deoarece în prezent nu se cunoaște nivelul PK în această subpopulație

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Alăptare (vezi pct. 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Tulburări psihice

Pitolisantul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de tulburări psihice precum anxietatea severă sau depresia severă cu risc de ideeații suicidară. Ideeația suicidară a fost raportată la pacienții cu antecedente psihiatrice tratați cu pitolisant.

##### Insuficiență hepatică

Pitolisantul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), iar regimul de dozaj trebuie adaptat conform pct. 4.2.

##### Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate reacții de tipul tulburărilor gastrice la tratamentul cu pitolisant, prin urmare acesta trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări gastrice asociate cu aciditatea (vezi pct. 4.8) sau atunci când se administrează concomitent cu iritanți gastrici precum corticosteroizi sau AINS (vezi pct. 4.5).

##### Tulburări de nutriție

Pitolisantul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu obezitate severă sau anorexie severă (vezi pct. 4.8). În cazul unei modificări semnificative a greutății, tratamentul trebuie reevaluat de către medic.

##### Tulburări cardiace

În două studii QT specifice, dozele supraterapeutice de pitolisant (de 6-12 ori doza terapeutică, mai exact între 108 mg și 216 mg) au determinat un efect de prelungire ușoară spre moderată a intervalului QTc (10-13 ms). Pacienții cu afecțiuni cardiace, hipertensiune arterială, expuși riscului de efecte cardiovasculare adverse majore (MACE), cărora li se administrează concomitent alte medicamente care prelungesc intervalul QT sau despre care se cunoaște că sporesc riscul producerii tulburărilor de repolarizare, sau cei cărora li se administrează concomitent medicamente care cresc semnificativ  $C_{max}$  și raportul ASC pentru pitolisant (vezi pct. 4.5) sau pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.4) trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.5).

##### Epilepsie

S-au raportat convulsii la doze mari administrate în model animal (vezi pct. 5.3). În studiile clinice, s-a raportat un caz de agravare a epilepsiei la un pacient epileptic. Trebuie manifestată prudență în cazul pacienților cu epilepsie severă.

##### Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin până la 21 de zile după întreruperea tratamentului (în funcție de timpul de înjumătățire al pitolisantului/metaboliților). Pitolisantul poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, trebuie să se folosească o metodă alternativă de contracepție eficace dacă pacienta utilizează contraceptive hormonale (vezi pct. 4.5 și 4.6).

##### Interacțiuni între medicamente

Se recomandă evitarea combinării pitolisantului cu substraturi de CYP3A4 și care au limite terapeutice reduse (vezi pct. 4.5).

#### Abuzul de medicamente, efectul de rebound

În cadrul unui studiu specific, pitolisantul nu a prezentat niciun semnal sau un semnal foarte slab care să sugereze abuzul la doza terapeutică actuală de 36 mg și la doze de până la 216 mg; în consecință, potențialul de abuz de medicamente sau de medicamente în scop recreativ cu pitolisant este foarte redus.

Nu s-a raportat niciun efect de rebound în timpul studiilor clinice. Cu toate acestea, este necesară monitorizare în cazul întreruperii tratamentului.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Interacțiuni farmacodinamice**

##### Antidepresive

Antidepresivele triciclice sau tetraciclice cu proprietăți antihistaminice ale receptorului H1 (de exemplu, imipramină, clomipramină, mirtazapină) pot afecta eficacitatea pitolisantului, deoarece acestea ar putea reduce efectul histaminei endogene eliberate în creier în urma tratamentului și trebuie să se recurgă la o alternativă.

##### Antihistaminice

Antihistaminicele (antagoniști ai receptorului H1) care traversează bariera hematoencefalică (de exemplu, maleat de feniramină, clorfeniramină, difenhidramină, prometazină, mepiramină, doxilamină) pot afecta eficacitatea pitolisantului și trebuie să se recurgă la o alternativă.

Substanțe care prelungesc QT sau cunoscute pentru creșterea riscului de apariție a tulburărilor de repolarizare (de exemplu, haloperidol, risperidonă, eritromicină, claritromicină, roxitromicină, loratadină, sildenafil)

Combinarea cu pitolisant trebuie supusă unei monitorizări atente (vezi pct. 4.4).

#### **Interacțiuni farmacocinetice**

La subiecții care sunt metabolizatori intermediari, rapizi (normali) sau ultra-rapizi ai CYP2D6, CYP2D6 este principala enzimă implicată în biotransformarea pitolisantului, CYP3A fiind implicată într-o măsură mai mică. La subiecții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2D6 sau sunt metabolizatori intermediari, extensivi sau ultra-rapizi ai CYP2D6 care iau inductori CYP3A, CYP3A este implicat în mod semnificativ în biotransformarea pitolisantului, iar CYP2D6 este implicat într-o măsură mai mică.

##### *Medicamente care afectează metabolismul pitolisantului*

###### *- Inhibitori CYP2D6*

Inhibitorii CYP2D6 vor avea cel mai probabil un efect asupra farmacocineticii pitolisantului la subiecții care sunt metabolizatori CYP2D6 intermediari, extensivi sau metabolizatori ultra-rapizi și care nu iau inductori ai CYP3A, însă nu și la subiecții care sunt metabolizatori CYP2D6 lenți sau metabolizatori CYP2D6 intermediari, extensivi sau ultra-rapizi și care iau inductori CYP3A. În cele din urmă, s-ar putea avea în vedere ajustarea dozei în funcție de reacția și toleranța individuală.

Administrarea de pitolisant concomitent cu paroxetina crește semnificativ  $C_{max}$  mediu și raportul  $ASC_{0-72h}$  mediu de aproximativ 1,5 ori și, respectiv, 2 ori. Dată fiind creșterea de 2 ori a expunerii la pitolisant, se recomandă prudență la administrarea acestuia concomitent cu inhibitori de CYP2D6 (de exemplu, paroxetină, fluoxetină, venlafaxină, duloxetină, bupropionă, chinidină, terbinafină, cinacalcet).

- Inductori enzimatici

Inductorii CYP3A vor avea cel mai probabil un efect asupra farmacocineticii pitolisantului la metabolizatorii CYP2D6 lenți și metabolizatorii CYP2D6 ultra-rapizi, iar efectul lor la aceste populații este în prezent necunoscut. Este recomandată monitorizarea clinică atunci când se combină ambele substanțe active și, eventual, ajustarea dozei în perioada combinării și timp de o săptămână după tratamentul cu inductori.

Administrarea de pitolisant concomitent cu rifampicină în doze repetate scade semnificativ  $C_{max}$  mediu și raportul ASC mediu de aproximativ 0,6 ori și, respectiv, 0,5 ori. Prin urmare, se recomandă prudență în administrarea de pitolisant concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină). În cazul sunătoarei (*Hypericum perforatum*), din cauza efectului său puternic inductor de CYP3A4, se recomandă prudență în administrarea concomitentă cu pitolisant.

- Inhibitori CYP3A4

Inhibitorii CYP3A vor avea cel mai probabil un efect asupra farmacocineticii pitolisantului la metabolizatorii CYP2D6 lenți, iar efectul lor la această populație este în prezent necunoscut. Combinația dintre pitolisant și sucul de grapefruit și itraconazol a fost evaluată la voluntari sănătoși. Nu a fost evidențiată nicio interacțiune farmacocinetică relevantă din punct de vedere clinic între medicamente cu niciuna dintre aceste combinații. Cu toate acestea, pe baza căii de biotransformare, este necesară prudență la subiecții care sunt metabolizatori lenți pe calea CYP2D6 din cauza scăderii semnificative a clearance-ului și a creșterii expunerii.

- Altele

În cadrul unui studiu clinic cu aplicare de doze repetate, combinația de pitolisant cu probenecid scade ASC al pitolisantului de aproximativ 0,7 ori. Mecanismul de la bază este necunoscut. În cele din urmă, s-ar putea avea în vedere ajustarea dozei în funcție de reacția și toleranța individuală.

*Medicamente al căror metabolism poate fi influențat de pitolisant*

- Substraturi CYP3A4 și CYP2B6

Un studiu clinic de inducție a arătat că pitolisantul este un inductor slab al CYP3A (reducere de 0,2 ori a expunerii la midazolam). Prin urmare, se recomandă evitarea combinării pitolisantului cu substraturi de CYP3A4 și care au limite terapeutice reduse (de exemplu, imunosupresoare, docetaxel, inhibitori kinazici, cisapridă, pimozidă, halofantrină) (vezi pct. 4.4). La combinarea cu alte substraturi CYP3A4, CYP2C (de exemplu, repaglinidă, fenitoină, warfarină), P-gp (de exemplu, dabigatran, digoxină) și substraturi UGT (de exemplu, morfină, paracetamol, irinotecan) se recomandă prudență și monitorizarea clinică a eficacității acestora.

Pitolisantul ar putea reduce expunerea la contraceptivele orale și ar trebui utilizată o metodă contraceptivă suplimentară de încredere (vezi pct. 4.6).

- Substraturile OCT1

Pitolisantul poate fi un inhibitor clinic relevant al OCT1 pe baza datelor *in vitro* și poate exista o interacțiune relevantă din punct de vedere clinic cu substraturi de OCT1 (de exemplu, metformină).

Chiar dacă nu s-a stabilit relevanța clinică a acestui efect, se recomandă prudență atunci când se administrează pitolisant cu un substrat de OCT1 [de exemplu metformina (biguanide)] (vezi pct. 5.2).

- Altele

Combinația de pitolisant cu modafinil sau oxibat de sodiu a fost evaluată la voluntari sănătoși, în doze terapeutice. Nu s-a evidențiat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă între medicamente cu modafinil sau cu oxibat de sodiu și nu este necesară ajustarea dozei atunci când pitolisantul este administrat concomitent cu acele tratamente actuale ale simptomelor AOS.

Pitolisantul scade expunerea la olanzapină de 0,3 ori.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin până la 21 de zile după întreruperea tratamentului (în funcție de timpul de înjumătățire al pitolisantului/metaboliților). Pitolisantul/metaboliții poate/pot reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, trebuie să se folosească o metodă alternativă de contracepție eficace dacă femeia utilizează contraceptive hormonale (vezi pct. 4.5).

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea pitolisantului la femeile gravide. Studiile la animal au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv teratogenitatea. La șobolan, s-a demonstrat că pitolisantul/metaboliții traversează placenta (vezi pct. 5.3).

Pitolisantul nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscul potențial pentru făt.

### Alăptarea

Studiul la animal a arătat că pitolisantul/metaboliții se excretă în lapte. Prin urmare, este contraindicată alăptarea în timpul tratamentului cu pitolisant (vezi pct. 4.3).

### Fertilitatea

Studiile la animal au demonstrat existența efectelor asupra parametrilor materialului seminal, fără un impact semnificativ asupra performanței de reproducere la masculi și reducerea procentului de feți vii la femelele tratate (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pitolisantul are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții cu niveluri anormale de somnolență care utilizează pitolisant trebuie informați că este posibil ca nivelul stării lor de veghe să nu revină la normal. Pacienții cu somnolență diurnă excesivă, inclusiv cei care utilizează pitolisant, trebuie supuși în mod frecvent unei reevaluări a gradului de somnolență și, dacă este cazul, acestora li se recomandă să evite conducerea vehiculelor sau orice altă activitate potențial periculoasă.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt cefaleea 12,4%, insomnia (toate tipurile) 8,9%, greața 3,3%, anxietatea 2,2%, durerile abdominale 2,8%, vertijul 1,7% și diareea 1%.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul tratamentului cu pitolisant în timpul studiilor clinice, acestea fiind enumerate mai jos ca termen preferat MedDRA în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe, precum și în funcție de frecvență; frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ); în cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
Infecții și infestări			Herpes zoster Infecția virală a tractului respirator superior
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic			Valori crescute ale alaninaminotransferazei Valori crescute ale colesterolului din sânge Valori crescute ale tensiunii arteriale Valori crescute ale trigliceridelor din sânge Valori crescute ale enzimei hepatice Valori crescute ale transaminazelor
Tulburări metabolice și de nutriție			Intoleranță la alcool Apetit crescut Hipoglicemie Scădere în greutate Creștere în greutate
Tulburări psihice		Insomnie (toate tipurile) Tulburări de anxietate Tulburări de somn	Excitare confuzională Afecțiuni și tulburări de dispoziție cu stări depresive Frică Iritabilitate Tulburări de nervozitate Tulburări ale libidoului Reacție de panică Sindromul de retragere
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee		Tulburare de ritm circadian în somn Amețeli Disgeuzie Hiperactivitate psihomotorie Migrenă Paralizie în somn Hipotonie
Tulburări oculare			Xeroftalmie Fotopsie
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij	Tinitus
Tulburări cardiace			Bloc atrioventricular de gradul I Palpitații Tahicardie Extrasistole ventriculare QT prelungit pe electrocardiogramă Creșterea frecvenței cardiace



Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Căscat Tuse Dispnee nocturnă
Tulburări gastro-intestinale		Greață/vărsături Dureri abdominale și disconfort Diaree	Constipație Xerostomie Enterocolită Fecale decolorate Tulburări gastro-intestinale Halenă Flatulență Hemoragie rectală Hipersecreție salivară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Eruptions cutanate tranzitorii Hiperhidroză Prurit Eritem Transpirație rece Transpirații nocturne Dermatită solară
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Disconfort la nivelul membrelor Spasme musculare Mialgie Artralgie Tendinită
Tulburări renale și ale căilor urinare			Polakiurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere și disconfort	Astenie Pirexie Sete

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Cefalee și insomnie*

În cadrul studiilor clinice privind indicația AOS, au fost raportate mai frecvent episoade de cefalee și insomnie (12,4% și 8,9%) la femei (cefalee și insomnie) și la pacienții vârstnici (insomnie). Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate (vezi pct. 4.2). Doza trebuie ajustată în mod corespunzător.

##### *Tulburări gastrice*

În timpul studiilor clinice, au fost raportate tulburări gastrice presupuse a fi provocate de hiperaciditate la 3,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat pitolisant. La femei sunt raportate rate mai mari de greață. Aceste efecte au fost predominant ușoare până la moderate. Dacă acestea persistă, ar putea fi inițiat un tratament corectiv cu inhibitori de pompă de protoni.

##### *Pacienți cu Indice de Masă Corporal (IMC) redus/normal (<25)*

S-a raportat cefaleea, insomnia, greața și anxietatea în rate mai mari la pacienții cu IMC redus/normal. Doza trebuie ajustată în mod corespunzător.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Simptomele provocate de supradozajul cu pitolisant pot include cefalee, insomnie, iritabilitate, greață și dureri abdominale.

### Gestionare

În caz de supradozaj, se recomandă spitalizarea și monitorizarea funcțiilor vitale. Nu există niciun antidot identificat în mod evident.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX11.

### Mecanism de acțiune

Pitolisantul este un antagonist/agonist invers activ pe cale orală al receptorului histaminic H<sub>3</sub>, care prin efectul său de blocare a autoreceptorilor histaminici intensifică activitatea neuronilor histaminergici de la nivel cerebral, un sistem de stimulare majoră cu influențe ample asupra întregului creier. Pitolisantul modulează totodată diferite sisteme neurotransmițătoare, amplificând eliberarea de acetilcolină, noradrenalină și dopamină la nivel cerebral.

### Eficacitate clinică

Eficacitatea pitolisantului în tratamentul somnolenței diurne excesive (EDS) la pacienții cu apnee obstructivă în somn (AOS) a fost studiată în cadrul a două studii clinice pivot: HAROSA I și HAROSA II.

HAROSA I a studiat eficacitatea și siguranța pitolisantului în tratamentul somnolenței diurne excesive la pacienții cu sindrom de apnee obstructivă în somn (AOS) și tratați prin presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP), dar care acuză în continuare somnolență diurnă excesivă (EDS). Acesta a fost un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb asupra pitolisantului versus placebo, faza dublu-orb de 12 săptămâni. Au fost analizați 244 de pacienți (183 cu pitolisant, 61 cu placebo), 83% bărbați, cu medie de vârstă de 53 de ani, 12% peste 65 de ani. Pacienții au avut somnolență diurnă excesivă (un scor Epworth Sleepiness Scale [ESS] mai mare sau egal cu 12) și au fost supuși terapiei nCPAP pentru o perioadă minimă de 3 luni și încă acuză somnolență diurnă excesivă, în ciuda eforturilor depuse în prealabil pentru a obține o terapie nCPAP eficientă.

Variabila primară a eficacității a fost modificarea scorului Epworth Scale Score (ESS) între momentul de referință și sfârșitul tratamentului. În timpul fazei dublu-orb, doza maximă prescrisă a fost de 18 mg pentru 79,8% din pacienții din grupul de tratament activ și pentru 88,5% din pacienții din grupul placebo. Doza maximă este atinsă după o titrare de trei săptămâni, pornind de la 4,5 mg.

După 12 săptămâni de tratament DB, s-a raportat o îmbunătățire semnificativă a ESS cu pitolisant comparativ cu placebo (tabelul 1).

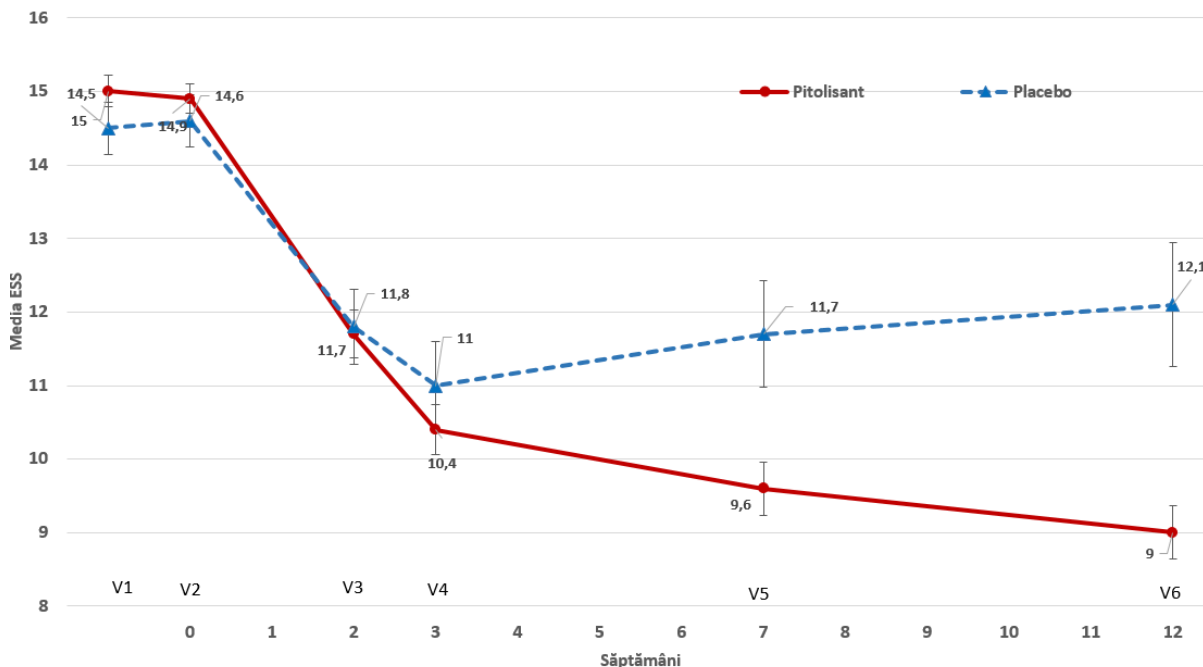
**Tabelul 1: prezentarea generală a rezultatelor eficacității după 12 săptămâni în cadrul HAROSA I**

Parametri	Grup de tratament (n)	Scor de referință (la V2)	Scor final (la V6)	Modificare	Diferență față de placebo 95% CI	Valoarea P
ESS (SD)	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		

**Figura 1 Modificări ale scorului Epworth Sleepiness Scale (ESS) în cadrul studiului P09-08**

**Faza dublu-orb - Populația ITT (N = 244)**

Media EES (±SE) la fiecare vizită în faza de tip dublu orb



HAROSA II a studiat eficacitatea și siguranța pitolisantului în tratamentul somnolenței diurne excesive la pacienții cu sindrom de apnee obstructivă în somn (AOS) care au refuzat terapia cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP). Acesta a fost un studiu prospectiv, multicentric, randomizat, dublu-orb asupra pitolisantului versus placebo, faza dublu-orb de 12 săptămâni, urmată de faza de extensie în regim deschis de 40 de săptămâni. Au fost analizați 268 de pacienți (201 cu pitolisant, 67 cu placebo), 75% bărbați, cu medie de vârstă de 52 de ani, 12% peste 65 de ani. Pacienții au avut un scor Epworth Sleepiness Scale [ESS] mai mare sau egal cu 12 și au refuzat să fie tratați prin terapia nCPAP, acuzând în continuare somnolență diurnă excesivă.

Variabila primară a eficacității a fost modificarea scorului Epworth Scale Score (ESS) între momentul de referință și sfârșitul tratamentului. În timpul fazei dublu-orb, doza maximă prescrisă a fost de 18 mg pentru 82,5% din pacienții din grupul de tratament activ și pentru 86,6% din pacienții din grupul placebo.

După 12 săptămâni de tratament DB, s-a raportat o îmbunătățire semnificativă a ESS cu pitolisant comparativ cu placebo (modelul ANCOVA ajustat pentru ESS și IMC la V2 și centrul de studiu ca efect aleatoriu) (Tabelul 2).

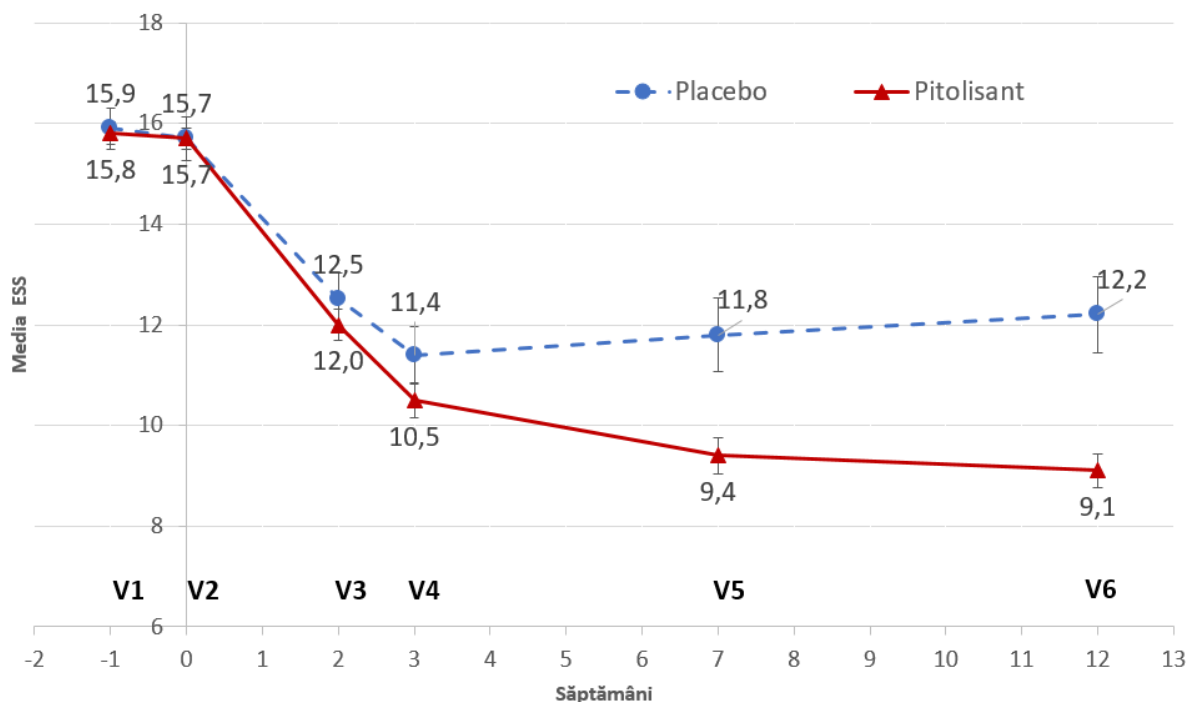
**Tabelul 2: prezentarea generală a rezultatelor eficacității după 12 săptămâni în cadrul HAROSA II**

Parametri	Grup de tratament (n)	Scor de referință (la V2)	Scor final (la V6)	Modificare	Diferență față de placebo 95% CI	Valoarea P

ESS (SD)	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		

**Figura 2** Modificări ale scorului Epworth Sleepiness Scale (ESS) în cadrul studiului P09-09

**Faza dublu-orb - Populația ITT (N = 268)**  
Media EES (±SE) la fiecare vizită în faza de tip dublu orb



În cadrul unei analize extinse, cele două studii HAROSA au fost comparate și combinate, prezentând îmbunătățiri semnificative cu pitolisantul în comparație cu placebo pe parametrii principali (ESS, test OSleR, Scala de oboseală Pichot și CGI).

**Tabelul 3: Principalele rezultate ale eficacității în analiza comună HAROSA I - HAROSA II**

	Media	95% CI	p
Testul OSleR <sup>(1)</sup>	1,18	1,02, 1,35	P=0,022
Scala de oboseală Pichot <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) raportul mediu pitolisant/placebo
- 2) efectul tratamentului
- 3) diferență pitolisant-placebo

#### Date deschise

Pacienții care au participat la studiul dublu-orb de 12 săptămâni în cadrul HAROSA I și HAROSA II, ar putea participa la faza deschisă de 40 de săptămâni. Obiectivul principal al fazei deschise a fost siguranța pe termen lung și eficacitatea pitolisantului în doză de până la 18 mg/zi. Menținerea efectului pitolisantului pentru EDS la pacienții cu AOS nu a fost stabilită prin studiile oarbe, controlate cu placebo. În cadrul HAROSA I, 1,5% dintre pacienți au întrerupt participarea la studiu în faza deschisă din cauza lipsei de eficacitate și 4,0% din cauza evenimentelor adverse. În cadrul HAROSA II, 1,3% dintre pacienți au întrerupt participarea la studiu în faza deschisă din cauza lipsei de eficacitate și 2,5% din cauza evenimentelor adverse.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ozawade la toate subgrupele de populație de copii și adolescenți pentru apnee obstructivă în somn (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea la pitolisant în cazul voluntarilor sănătoși a fost evaluată în cadrul studiilor care au cuprins peste 200 de subiecți cărora li s-a administrat pitolisant în doză unică de maxim 216 mg pentru o perioadă de maxim 28 de zile.

### Absorbție

Pitolisantul se absoarbe rapid și bine, concentrația sa plasmatică maximă fiind atinsă în aproximativ trei ore de la administrare. Starea de echilibru (medie geometrică, CV%)  $C_{max}$  și ASC din doza terapeutică (18 mg) este de 35,5 ng/ml (59,2%) și, respectiv, 378 ng x h/ml (86,3%).

În cazul administrării repetate, starea de echilibru este atinsă după 5-6 zile de administrare, ducând la o creștere a nivelului seric de aproximativ 2 ori. Variabilitatea interindividuală este destul de mare (Geom CV% de 59,2 și 86,3 pentru  $C_{max}$  și  $AUC_{0-24h}$ ), unii voluntari prezentând un profil ridicat de valori excepționale (fără probleme de tolerabilitate).

Farmacocinetica pitolisantului nu este influențată de aportul concomitent de alimente.

### Distribuție

Pitolisantul are un grad ridicat de legare de proteinele serice (91,4-95,2%) și o distribuție aproximativ egală în hematii și plasmă.

Pitolisantul este distribuit pe scară largă, cu un volum aparent de distribuție de 5-10 l/kg.

### Biotransformare

Metabolizarea pitolisantului la om este bine caracterizată și reprezintă calea principală de eliminare. Metaboliții neconjugați principali sunt forme desprinse de pitolisant care generează metaboliți din acid carboxilic principal inactiv, dintre care trei sunt majore, și într-o măsură mai mică cinci derivați hidroxilați/aminoxizi în mai multe poziții găsiți în urină și ser. Prin combinarea contribuției enzimelor determinate *in vitro* cu expunerea metaboliților principali identificați în studiul bilanțului de masă, contribuția globală estimată a enzimelor CYP la metabolismul pitolisant este de 60% pentru CYP2D6 și de ~30% pentru CYP3A4/3A5 atunci când fenotipul CYP2D6 este metabolizator extensiv. Au fost identificați mai mulți metaboliți conjugați, dintre care principalii (inactivi) sunt doi conjugați glicinici ai metaboliților acidului carboxilic al pitolisantului și un glucuronid al metabolitului cetonc al pitolisantului monohidroxid desaturat.

### Inhibare/Inducție

La nivelul microzomilor hepatici, pitolisantul și metaboliții săi principali nu inhibă semnificativ activitățile citocromilor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 sau CYP3A4 și nici ale izoformelor UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7 ale uridin difosfat glucuronoziltransferazei până la concentrația maximă de 13,3  $\mu$ M, un nivel semnificativ mai ridicat decât nivelurile atinse cu doza terapeutică. Pitolisantul este un inhibitor al CYP2D6 cu putere moderată ( $CI_{50} = 2,6 \mu$ M).

Pe baza datelor *in vitro*, pitolisantul și principalii săi metaboliți pot induce CYP3A4 și CYP2B6 la concentrații terapeutice și prin extrapolare, CYP2C, UGT și P-gp. A fost realizat un studiu clinic pentru a evalua efectul pitolisantului asupra CYP3A4 și CYP2B6 utilizând midazolam și bupropion ca substrat model de CYP3A4 și, respectiv, CYP2B6. Pitolisantul nu afectează farmacocinetica bupropionei și, în consecință, nu este un inductor CYP2B6 sau CYP1A2 și trebuie considerat un inductor limită/slab la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Studiile *in vitro* indică faptul că pitolisantul nu este nici substrat, nici inhibitor al glicoproteinei P umane și nici al proteinei de rezistență la cancerul de sân (breast cancer resistance protein - BCRP).

Pitolisantul nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3. Pitolisantul nu este un inhibitor semnificativ al OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 sau MATE2K la concentrația testată.

Pitolisantul prezintă un potențial inhibitor mai mare de 50% asupra OCT1 (transportori de cationi organici 1) la 1,33  $\mu$ M, iar valoarea extrapolată a  $CI_{50}$  a pitolisantului este de 0,795  $\mu$ M (vezi pct. 4.5).

## Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatic al pitolisantului este de 10-12 ore. Eliminarea se realizează preponderent prin urină (aproximativ 90%) sub forma unor metaboliți inactivi-neconjugăți farmacologic și metaboliți conjugăți cu glicina și glucuronidul. O mică parte (2,3%) a fost recuperată în materii fecale.

## Liniaritate/non-liniaritate

O analiză între studii a datelor pentru doză unică arată că expunerile la pitolisant cresc proporțional cu doze cuprinse între 18 și 216 mg pitolisant, dar puțin mai mult decât proporțional cu doza, în intervalul de doze clinice de 4,5 până la 18 mg.

## Grupe speciale de pacienți

Este puțin probabil să existe diferențe relevante din punct de vedere clinic la nivelul PK al pitolisantului pe bază de sex.

Pitolisantul nu a fost studiat la populația obeză cu IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

## *Vârșnici*

Parametrii farmacocinetici ai pitolisantului nu sunt diferiți în cazul pacienților voluntari sănătoși cu vârste cuprinse între 68 și 80 de ani în comparație cu pacienții mai tineri (cu vârste cuprinse între 18 și 45 de ani). La pacienții cu vârsta peste 80 de ani, cinetica arată o variație ușoară, fără relevanță clinică. La vârstnici sunt disponibile date limitate. Prin urmare, doza trebuie ajustată conform stării funcției lor hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

## *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală (de la stadiul 2 la 4 conform clasificării internaționale a bolii renale cronice, mai exact cu un clearance al creatininei între 15 și 89 ml/minut), C<sub>max</sub> și ASC au avut tendința de creștere cu un factor de 2,5 (vezi pct. 4.2). Mecanismul de la bază este necunoscut.

## *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), AUC a crescut cu un factor de 1,4, în timp ce C<sub>max</sub> a rămas nemodificată, comparativ cu voluntarii sănătoși.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), AUC a crescut cu un factor de 2,4, în timp ce C<sub>max</sub> a rămas nemodificată (vezi pct. Parametrii farmacocinetici ai pitolisantului după administrarea repetată la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost încă evaluați.

## *Rasa*

Toate studiile au fost efectuate în principal la caucazieni (caucazieni = 270; negri = 38; asiatici = 20; alții = 3). Pe baza datelor furnizate de solicitant, expunerea pare să fie similară între diferitele rase.

## *Fenotipurile CYP2D6 și polimorfismul CYP3A*

Expunerea la pitolisant a fost mai mare la metabolizatorii CYP2D6 lenți după o singură doză și într-o rată constantă; C<sub>max</sub> și ASC<sub>(0-tau)</sub> au fost de aproximativ 2,7 ori și 3,2 ori mai mari în ziua 1 și de 2,1 ori și 2,4 ori în ziua 7. Timpul de înjumătățire a serului cu pitolisant a fost mai lung la metabolizatorii CYP2D6 lenți comparativ cu metabolizatorii extensivi.

La subiecții care sunt metabolizatori intermediari, rapizi (normali) sau ultra-rapizi ai CYP2D6, CYP2D6 este principala enzimă implicată în biotransformarea pitolisantului, CYP3A fiind implicată într-o măsură mai mică. Este puțin probabil ca polimorfismele genetice CYP3A4 și CYP3A5 să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii pitolisantului.

La acești subiecți, inhibitorii CYP2D6 vor avea un efect asupra farmacocineticii pitolisantului, nu inhibitorii CYP3A. La subiecții care sunt metabolizatori ultra-rapizi ai CYP2D6, inductorii CYP3A pot determina o eliminare și mai rapidă a pitolisantului și expuneri mai mici comparativ cu celelalte subgrupuri. Acest lucru poate determina expuneri sub concentrații terapeutice.

La subiecții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2D6 sau sunt metabolizatori intermediari, extensivi sau ultra-rapizi ai CYP2D6 care iau inductorii CYP3A, CYP3A este implicat în mod semnificativ în biotransformarea pitolisantului, iar CYP2D6 este implicat într-o măsură mai mică. Numai în aceste

condiții, polimorfismele genetice din CYP3A4 și 3A5 pot avea un efect semnificativ asupra farmacocineticii pitolisantului.

La subiecții care sunt metabolizatori lenți ai CYP2D6, inhibitorii și inductorii CYP3A vor avea un efect asupra farmacocineticii pitolisantului, iar inhibitorii CYP2D6 într-o măsură mult mai mică. La subiecții care sunt metabolizatori intermediari, extensivi sau ultra-rapizi ai CYP2D6, care iau un inductor CYP3A, un inhibitor al CYP3A va determina o scădere a contribuției CYP3A la metabolismul general. Cu toate acestea, expunerea este foarte probabil similară cu cea a subiecților care nu iau un inductor CYP3A. Astfel, la această subpopulație, este puțin probabil ca inhibarea CYP3A să afecteze farmacocinetica pitolisantului.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan, au apărut episoade de convulsii tranzitorii reversibile la  $T_{max}$ , care pot fi puse pe seama unui metabolit abundent la această specie, dar nu și la om. La maimuță, la cele mai mari doze, au fost raportate semne clinice tranzitorii asociate sistemului nervos central, inclusiv vărsături, tremor și convulsii. La cele mai mari doze, la șobolan s-au produs câteva modificări histopatologice în anumite organe (ficat, duoden, timus, glanda suprarenală și plămâni).

Pitolisantul a blocat canalul hERG la concentrații terapeutice care au depășit  $CI_{50}$  și a indus o ușoară prelungire a intervalului QTc la câine.

În cadrul studiilor preclinice, s-au realizat studii privind responsabilitatea legată de dependența de medicamente și abuzul de medicamente la șoarece, șobolan și maimuță. Cu toate acestea, nu s-a putut ajunge la o concluzie definitivă din studiile privind toleranța, dependența și autoadministrarea.

Pitolisantul nu a fost genotoxic și nici carcinogen.

Efectul teratogen al pitolisantului a fost observat la doze toxice pentru mamă (marje de siguranță pentru teratogenitate 7,3 și 2,6 la șobolan și la iepure). La doze mari, pitolisantul a indus anomalii morfologice ale spermatozoizilor și a scăzut motilitatea acestora, fără niciun efect semnificativ asupra indicilor de fertilitate la șobolani masculi, a redus procentul produșilor de concepție vii și a crescut numărul pierderilor de sarcină post-implantare la șobolani femele (marjă de siguranță de 2,3). Acesta a cauzat o întârziere a dezvoltării postnatale (marjă de siguranță de 2,3).

La animal, s-a demonstrat că pitolisantul/metaboliții traversează bariera fetoplacentară și se secretă în laptele matern.

Studii privind toxicitatea juvenilă

Studiile privind toxicitatea juvenilă la șobolan au evidențiat faptul că administrarea pitolisantului în doze mari a indus o mortalitate dependentă de doză și un episod de convulsii care poate fi pus pe seama unui metabolit abundent la șobolan, dar nu și la om.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Miezul comprimatului

Celuloză microcristalină (E 460)

Crospovidonă tip A (E 1202)

Talc (E 553b)

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

#### Înveliș

Alcool polivinilic (E 1203)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talc (E 553b)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac din polipropilenă, cu filet, de siguranță, securizat pentru copii, prevăzut cu desicant (silicagel).

### Ozawade 4,5 mg

Disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon de 30 de comprimate sau 1 flacon de 90 de comprimate.

### Ozawade 18 mg

Disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon de 30 de comprimate sau 1 flacon de 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franța  
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. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**



Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA  
UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A  
MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

#### Ozawade 18 mg

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

#### Ozawade 4,5 mg

Patheon  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Franța

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ozawade 4,5 mg comprimate filmate  
pitolisant

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 4,45 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate  
90 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franța

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ozawade 4,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Ozawade 4,5 mg comprimate filmate  
pitolisant  
administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

30 de comprimate  
90 de comprimate

**6. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ozawade 18 mg comprimate filmate  
pitolisant

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate  
90 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franța

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ozawade 18 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Ozawade 18 mg comprimate filmate  
pitolisant  
administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

30 de comprimate  
90 de comprimate

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECT**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Ozawade 4,5 mg comprimate filmate Ozawade 18 mg comprimate filmate pitolisant

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct.4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ozawade și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ozawade
3. Cum să luați Ozawade
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ozawade
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Ozawade și pentru ce se utilizează

Ozawade este un medicament care conține substanța activă pitolisant.

Ozawade este utilizat la adulții cu apnee obstructivă în somn pentru a trata somnolența diurnă excesivă. Se utilizează atunci când somnolența apare în ciuda tratamentului cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (PPCCA) sau la pacienții care nu au tolerat PPCCA.

Apneea obstructivă în somn (AOS) este o afecțiune care determină întreruperea respirației timp de cel puțin 10 secunde în timpul somnului. Aceasta poate provoca somnolență diurnă excesivă și tendința de a adormi brusc în situații nepotrivite (atacuri de somn).

Substanța activă, pitolisant, acționează asupra unor receptori (ținte) ai unor celule din creier care sunt implicați în stimularea vigilenței. Acest efect ajută la reducerea somnolenței și a oboselii în timpul zilei.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ozawade

##### Nu luați Ozawade dacă

- sunteți alergic la pitolisant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (menționate la pct. 6).
- aveți probleme cu ficatul severe, deoarece pitolisantul este de regulă descompus în ficat și se pot acumula niveluri ridicate la pacienții a căror funcție a ficatului este redusă semnificativ.
- alăptați.

##### Atenționări și precauții

Înainte să luați Ozawade, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile următoarele vi se aplică:

- Ați suferit vreodată de anxietate sau depresie cu gânduri de sinucidere.

- Aveți probleme cu ficatul deoarece este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră.
- Aveți ulcer gastric sau luați medicamente care pot irita stomacul, cum ar fi medicamente pentru reducerea inflamației, deoarece pot să apară reacții gastrice în cazul Ozawade.
- Sunteți supraponderal sau subponderal, deoarece greutatea dumneavoastră poate crește sau scădea în perioada în care luați Ozawade.
- Aveți probleme cu inima. Medicul dumneavoastră va trebui să verifice această situație în mod regulat în perioada în care luați Ozawade.
- Aveți epilepsie severă.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să luați Ozawade.

Ozawade nu înlocuiește tratamentul dumneavoastră primar pentru AOS, cum ar fi PPCCA. Ar trebui să utilizați în continuare un astfel de tratament, precum și Ozawade.

### **Copii și adolescenți**

Ozawade nu trebuie luat de către copii sau adolescenți.

### **Ozawade împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Ozawade poate afecta modul de acțiune a altor medicamente și de asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Ozawade. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze dozele.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente antidepresive, cum ar fi clomipramina, duloxetina, fluoxetina, imipramina, mirtazapina, paroxetina și venlafaxina
- bupropionul, utilizat fie ca antidepresiv, fie ca ajutor pentru oprirea fumatului
- medicamente pentru tratarea alergiilor, denumite antihistaminice, cum ar fi maleatul de feniramină, clorfenamină, difenhidramină, prometazină, mepiramină, doxilamină
- rifampicină, un antibiotic utilizat pentru tratarea tuberculozei și a altor infecții
- medicamente pentru epilepsie (pentru prevenirea crizelor), cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina
- medicamente pentru inimă, cum ar fi digoxina și chinidina
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), un remediu din plante pentru depresie
- cinacalcet, utilizat pentru tratarea tulburărilor glandei paratiroide
- terbinafină, utilizată pentru tratarea infecțiilor fungice
- medicamente pentru diabet, cum ar fi metformina și repaglinida
- medicamente pentru tratamentul cancerului, cum ar fi docetaxelul și irinotecanul
- cisapridă, utilizată pentru tratarea refluxului gastric
- pimozidă, utilizată pentru tratarea unor tulburări psihice
- halofantrină, utilizată pentru tratarea malariei
- efavirenz, un medicament antiviral pentru tratarea infecției cu HIV
- morfină, utilizată pentru tratarea durerii severe
- paracetamol, utilizat pentru tratarea durerii
- medicamente anticoagulante (medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge) precum dabigatran și warfarină
- probenecid, utilizat pentru tratarea gutei
- medicamente pentru tratarea durerii, inflamației și febrei, cum ar fi acidul acetilsalicilic (aspirină), diclofenacul, ibuprofenul, meloxicamul și naproxenul
- contraceptiv hormonal (medicament contraceptiv), vezi și secțiunea „Sarcina” de mai jos.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### Sarcina

Nu trebuie să luați Ozawade în timpul sarcinii decât dacă dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că trebuie să îl luați. Nu există suficiente informații cu privire la riscul de a lua Ozawade în timpul sarcinii. Dacă sunteți femeie, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ozawade și timp de cel puțin 21 de zile după întreruperea tratamentului. Deoarece Ozawade poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale (medicamente contraceptive), trebuie folosită o metodă alternativă de contracepție eficace.

### Alăptarea

Trebuie să întrerupeți alăptarea atunci când începeți să luați Ozawade. Ozawade se elimină în lapte la animal.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este posibil să simțiți somnolență sau capacitatea dumneavoastră de concentrare poate fi afectată. Aveți grijă cu activități care necesită atenție precum conducerea unui vehicul sau folosirea de utilaje. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cu privire la modul în care starea dumneavoastră vă afectează capacitatea de a conduce vehicule.

## **3. Cum să luați Ozawade**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul se începe în mod normal cu o doză de 4,5 mg o dată pe zi și se crește treptat pe parcursul a trei săptămâni, până la doza cea mai adecvată. Medicul dumneavoastră vă poate crește sau reduce doza în orice moment, în funcție de acțiunea medicamentului asupra dumneavoastră și de tolerabilitatea dumneavoastră la acesta. Doza zilnică maximă este de 18 mg.

Este posibil să simțiți că medicamentul începe să își facă efectul după câteva zile, iar efectul benefic maxim îl puteți simți, de regulă, după câteva săptămâni.

Nu modificați doza de Ozawade din proprie inițiativă. Orice modificare a dozajului trebuie să fie prescrisă și monitorizată de către medicul dumneavoastră.

Pentru o doză de 4,5 mg, luați un comprimat de 4,5 mg.  
Pentru o doză de 9 mg, luați două comprimate de 4,5 mg.  
Pentru o doză de 18 mg, luați un comprimat de 18 mg.

Luați Ozawade o dată pe zi pe cale orală, dimineața la micul dejun.

Nu luați o doză de Ozawade după-amiaza, deoarece este posibil să aveți tulburări de somn.

### **Dacă luați mai mult Ozawade decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate de Ozawade, contactați cea mai apropiată secție de urgență a unui spital sau adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să prezentați cefalee, dureri abdominale, grețuri sau iritabilitate. De asemenea, este posibil să aveți tulburări de somn. Luați cu dumneavoastră acest prospect și comprimatele rămase.

### **Dacă uitați să luați Ozawade**

Dacă ați uitat să vă luați medicamentul, luați doza următoare la momentul obișnuit, nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Ozawade**

Trebuie să continuați să luați Ozawade pe perioada prescrisă de către medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți brusc administrarea Ozawade din proprie inițiativă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Cefalee

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Dificultăți de somn, tulburări de somn, senzație de anxietate
- Senzația de „rotire” (vertij)
- Hipertensiune arterială
- Senzație de rău, disconfort abdominal (stomacal), diaree
- Durere și disconfort

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Infecția virală a tractului respirator superior (răceală obișnuită), herpes
- Modificarea analizelor de sângerare, valori anormale ale sângelui legate de funcția ficatului, creșterea tensiunii arteriale, creșterea nivelului de colesterol în sânge
- Intoleranță la alcool, creșterea poftei de mâncare, nivel scăzut de glicemie, modificarea greutății corporale
- Iritabilitate, stare confuzională, frică, reacție de panică, interes sexual modificat sau crescut, stare de depresie, stare de nervozitate
- Pierderea echilibrului, tulburarea ritmului somnului, afectarea gustului, faze bruște și imprevizibile de mobilitate și imobilitate, migrenă, paralizie a somnului, pierderea capacității de a desfășura activități fizice
- Ochi uscat, prezența sclipirilor de lumină sau particule libere în vedere
- Sunete sau bâzâit în ureche
- Ritm al inimii neregulat, palpitație, ritm al inimii accelerat, ritm al inimii anormal
- Bufeuri
- Căscat, tuse, dificultăți de respirație noaptea
- Constipație, gură uscată, tulburări ale tractului digestiv, inflamația tractului digestiv, decolorarea fecalelor, halenă, flatulență, sângerări rectale, secreție mare de salivă
- Erupție pe piele, mâncărimea feței, roșeață a pielii, transpirații reci, transpirații excesive, transpirații noaptea, sensibilitate anormal de mare a pielii la lumina soarelui
- Disconfort la nivelul brațelor și picioarelor, spasme ale mușchilor, dureri ale mușchilor, dureri articulare, dureri ale tendoanelor
- Urinare frecventă
- Oboseală (epuizare), senzație de căldură, senzație de sete

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți



raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Ozawade

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Ozawade

Substanța activă este pitolisant.

#### Ozawade 4,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 4,45 mg.

#### Ozawade 18 mg comprimate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pitolisant echivalent cu pitolisant 17,8 mg.

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, talc, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol 3350.

### Cum arată Ozawade și conținutul ambalajului

Ozawade 4,5 mg se prezintă sub formă de comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 3,7 mm, inscripționat cu „5” pe una dintre fețe.

Ozawade 18 mg se prezintă sub formă de comprimat filmat de culoare albă, rotund, biconvex, cu diametrul de 7,5 mm, inscripționat cu „20” pe una dintre fețe.

Ozawade este disponibil într-un flacon cu 30 comprimate sau cu 90 de comprimate.

Ozawade 4,5 mg: Disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon de 30 de comprimate sau în ambalaje care conțin 1 flacon de 90 de comprimate.

Ozawade 18 mg: Disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon de 30 de comprimate sau în ambalaje care conțin 1 flacon de 90 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bioprojet Pharma  
9, rue Rameau  
75002 Paris  
Franța

### Fabricantul

Ozawade 18 mg

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

**Polska**

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

**Franța**

Bioprojet Pharma  
0033 (0)1 47 03 66 33

**Portugal**

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)

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

[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)