

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Obgema 75 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de vibegron.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 1,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé ovale vert clair, portant l'inscription « V75 » en creux sur une face et sans inscription sur l'autre face. Les dimensions du comprimé sont d'environ 9 mm (longueur) x 4 mm (largeur) x 3 mm (hauteur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Obgema est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 75 mg une fois par jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique du vibegron n'est recommandée chez les patients dont l'atteinte de la fonction rénale est légère, modérée ou sévère ($15 \text{ ml/min} < \text{DFG} < 90 \text{ ml/min}$ et ne nécessitant pas de dialyse). Le vibegron n'a pas été étudié chez les patients atteints de maladie rénale terminale ($\text{DFG} < 15 \text{ ml/min}$ avec ou sans hémodialyse) et il n'est donc pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique du vibegron n'est recommandée chez les patients dont l'atteinte hépatique est légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). Le vibegron n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et il n'est donc pas recommandé dans cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du vibegron n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie orale, avec ou sans nourriture. A avaler avec un verre d'eau.

Obgemsa 75 mg comprimé pelliculé peut également être écrasé, mélangé à une cuillère à soupe (environ 15 ml) d'aliments mous (compote de pomme par exemple) et pris immédiatement avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant une obstruction vésicale et patients prenant des anti-muscariniques pour leur HAV

Des cas de rétention urinaire ont été signalés chez des patients prenant le vibegron. Le risque de rétention urinaire peut être augmenté chez les patients présentant une obstruction vésicale ainsi que chez ceux prenant un anti-muscarinique en même temps que le vibegron. Les signes et symptômes de rétention urinaire doivent être surveillés avant et pendant le traitement par vibegron, en particulier chez les patients présentant une obstruction vésicale cliniquement significative, chez les patients présentant des facteurs prédisposant à l'obstruction vésicale ainsi que chez ceux prenant un anti-muscarinique pour le traitement d'une HAV en même temps que le vibegron.

Le vibegron doit être arrêté chez les patients développant une rétention urinaire.

Excipients

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires graves) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le vibegron est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, de plusieurs enzymes UGT et du transporteur d'efflux P-glycoprotéine (P-gp).

Effets d'autres médicaments sur le vibegron

Inhibiteurs du CYP3A4/P-gp

Chez des volontaires sains, l'exposition au vibegron (ASC) a été multipliée par 2,1 et 1,6 en présence d'un inhibiteur puissant et modéré du CYP3A/P-gp, le kétoconazole et le diltiazem, respectivement. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque le vibegron est associé à des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A et/ou de la P-gp.

Inducteurs du CYP3A4/P-gp

L'ASC du vibegron n'a pas été modifiée par l'administration d'une dose répétée de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A/P-gp, chez des volontaires sains, tandis que la C_{max} du vibegron était 86 % plus élevée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour le vibegron lorsqu'il est administré avec des inducteurs du CYP3A ou de la P-gp.

Effets du vibegron sur d'autres médicaments

Une dose unique de 100 mg de vibegron a augmenté la C_{max} et l'ASC de 21 % et 11 %, respectivement, de la digoxine, substrat de la P-gp, chez des volontaires sains. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour la titration de la dose de digoxine afin d'obtenir l'effet clinique souhaité.

Le potentiel d'interaction du vibegron avec la P-gp doit être pris en compte en cas d'association avec des substrats sensibles de la P-gp ayant un index thérapeutique étroit, par exemple le dabigatran étexilate, l'apixaban ou le rivaroxaban.

Le vibegron est un inhibiteur de l'OCT1 *in vitro*. Cette interaction n'a pas été étudiée *in vivo* et sa pertinence clinique est actuellement inconnue.

Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante de vibegron et de métoprolol, un bêta-bloquant représentatif, ou d'amlopipine, un vasodilatateur représentatif, n'a pas entraîné de diminution ou d'augmentation cliniquement significative de la pression artérielle systolique (PAS) par rapport au métoprolol seul ou à l'amlopipine seule.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Le vibegron n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation de vibegron chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le vibegron n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou diagnostiquée, le traitement par vibegron doit être interrompu et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être mis en place.

Allaitement

On ne sait pas si le vibegron/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données non cliniques chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de vibegron/ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Le vibegron ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet du vibegron sur la fertilité humaine n'a pas été établi. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la fertilité des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Obgensa n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : infection urinaire (6,6 %), céphalée (5,0 %), diarrhée (3,1 %) et nausée (3,0 %).

La fréquence des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement est de 0,9%. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement sont : céphalée (0,5%), constipation, diarrhée, nausée et éruption cutanée (0,2% chacun).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous reflète les effets indésirables observés avec le vibegron dans l'étude de phase III de 12 semaines, dans l'étude d'extension de phase III à long terme et dans les données après commercialisation.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables déclarés pour Vibegron 75 mg

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation, Diarrhée, Nausée	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ^a	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire ^b	Peu fréquent
Investigations	Volume d'urine résiduelle augmenté	Fréquent

^a dont éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée érythémateuse

^b dont effort à la miction

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été notifiés pour des doses quotidiennes comprises entre 100 et 375 mg. Tous les effets indésirables alors rapportés ont été évalués sans gravité. Les effets indésirables observés étaient : troubles gastro-intestinaux, céphalée et dyspnée.

En cas de surdosage suspecté, le traitement doit être symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments urologiques - Médicaments pour le traitement des troubles de la fréquence urinaire et l'incontinence, code ATC : G04BD15.

Mécanisme d'action

Vibegron est un agoniste sélectif et puissant des récepteurs bêta 3-adrénergiques humains par rapport aux récepteurs $\beta 1$ -AR et $\beta 2$ -AR. L'activation des récepteurs bêta 3-adrénergiques situés dans le muscle détrusor de la vessie augmente la capacité vésicale en relaxant le muscle lisse détrusor pendant le remplissage de la vessie.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du vibegron 75 mg a été évaluée dans une étude de phase III de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et substance active (EMPOWUR), chez des patients atteints d'HAV et présentant des symptômes d'impériosité et de pollakiurie avec ou sans incontinence urinaire par impériosité (IUI). Les patients ont été randomisés selon un rapport 5:5:4 pour recevoir vibegron 75 mg, un placebo ou de la tolterodine ER 4 mg par voie orale, une fois par jour pendant 12 semaines. Pour pouvoir participer à l'étude, les patients devaient avoir des symptômes de HAV depuis au moins 3 mois, avec une moyenne d'au moins 8 mictions par jour et d'au moins 1 IUI par jour, ou une moyenne d'au moins 8 mictions par jour et d'au moins 3 épisodes d'impériosité par jour. L'IUI a été définie comme une fuite d'urine, qu'elle qu'en soit la quantité, due à une impériosité ou à un besoin immédiat d'uriner ressenti par le patient. La population de l'étude comprenait des patients n'ayant jamais pris de médicaments pour leur HAV et des patients qui en avaient déjà reçu. Au total, 1518 patients ont été randomisés : 547 sujets ont été randomisés dans le groupe vibegron, 540 sujets dans le groupe placebo et 431 sujets dans le groupe tolterodine. Sur ces 1518 patients, 54 patients (10,0 %) ayant reçu le placebo et 45 patients (8,2 %) dans le groupe vibegron 75 mg ont interrompu l'étude. La principale raison de l'interruption de l'étude était le retrait du consentement (3,9 % dans le groupe placebo et 2,6 % dans le groupe vibegron).

Les co-critères principaux d'évaluation étaient la variation du nombre quotidien moyen de mictions et du nombre quotidien moyen d'épisodes d'IUI entre l'inclusion et la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires importants comprenaient la variation par rapport à l'inclusion du nombre quotidien moyen d'épisodes d'impériosité, du nombre quotidien moyen d'épisodes totaux d'incontinence, du volume moyen uriné par miction, du % de patients ayant une réduction $\geq 75\%$ et 100% du nombre quotidien moyen d'épisodes d'IUI et du score de *coping* (adaptation face aux symptômes) du questionnaire OAB-q LF (*Overactive Bladder Questionnaire Long Form*).

Au total, 1 515 patients ont reçu au moins une dose quotidienne de placebo (n = 540), de vibegron 75 mg (n = 545) ou de contrôle actif (n = 430). Les patients étaient en majorité de type caucasien (78 %) et de sexe féminin (85 %), avec un âge moyen de 60 ans (fourchette de 18 à 93 ans), 77 % des patients présentaient une IUI (HAV humide). Le pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans et de plus de 75 ans était de 42,6 % et de 12,1 % respectivement.

Vibegron 75 mg a été efficace en deux semaines dans le traitement des symptômes de HAV, et cette efficacité s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 12 semaines (les résultats sont présentés ci-dessous dans le Tableau 2).

Tableau 2 : Moyenne à l'inclusion et variation entre l'inclusion et la semaine 12 de la fréquence de miction, des épisodes d'incontinence urinaire par impériosité, des épisodes d'impériosité, des épisodes totaux d'incontinence et du volume uriné par miction

Paramètre	Placebo	Vibegron 75 mg	Tolterodine ER 4 mg
Nombre quotidien moyen de mictions^a			
Moyenne à l'inclusion (n)	11,8 (520)	11,3 (526)	11,5 (417)

Variation par rapport à l'inclusion ^b (n)	-1,3 (475)	-1,8 (492)	-1,6 (378)
Différence avec le placebo	-0,5	-0,3	
Intervalle de confiance à 95 %	-0,8; -0,2	-0,6; 0,1	
valeur p	< 0,001 ^d	0,0988	
Nombre quotidien moyen d'épisodes d'IUI^c			
Moyenne à l'inclusion (n)	3,5 (405)	3,4 (403)	3,4 (319)
Variation par rapport à l'inclusion ^a (n)	-1,4 (372)	-2,0 (383)	-1,8 (286)
Différence avec le placebo	-0,6	-0,4	
Intervalle de confiance à 95 %	-0,9; -0,3	-0,7; -0,1	
valeur p	< 0,0001 ^{d e}	0,0123	
Nombre quotidien moyen d'épisodes de « besoin immédiat d'uriner » (impériosité)			
Moyenne à l'inclusion (n)	8,1 (520)	8,1 (526)	7,9 (417)
Variation par rapport à l'inclusion ^a (n)	-2,0 (475)	-2,7 (492)	-2,5 (378)
Différence avec le placebo	-0,7	-0,4	
Intervalle de confiance à 95 %	-1,1; -0,2	-0,9; 0,0	
valeur p	0,002 ^{d e}	0,0648	
Nombre quotidien moyen d'épisodes totaux d'incontinence^c			
Moyenne à l'inclusion (n)	4,2 (405)	4,1 (403)	4,1 (319)
Variation par rapport à l'inclusion ^a (n)	-1,6 (372)	-2,3 (383)	-2,0 (286)
Différence avec le placebo	-0,7	-0,5	
Intervalle de confiance à 95 %	-1,0; -0,4	-0,8; -0,1	
valeur p	< 0,0001 ^{d e}	0,0074	
Volume mictionnel moyen (ml)			
Moyenne à l'inclusion (n)	148 (514)	155 (524)	147 (415)
Variation par rapport à l'inclusion ^a (n)	2 (478)	24 (490)	16 (375)
Différence avec le placebo	21	13	
Intervalle de confiance à 95 %	14, 28	9, 22	
valeur p	< 0,0001 ^{d e}	< 0,001	

^a Population FAS : ensemble d'analyse complet (*Full analysis set*). Tous les patients randomisés présentant une HAV qui ont pris au moins une dose du traitement de l'étude en double aveugle et pour lesquels au moins une mesure évaluable de la variation de la miction par rapport à l'inclusion est disponible.

^b Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction du traitement, de la valeur à l'inclusion, du sexe, de la région géographique, de la visite de l'étude et de la visite de l'étude par terme d'interaction thérapeutique.

^c Population FAS-I : utilisée pour les critères d'évaluation de l'incontinence, elle incluait les patients de la population FAS présentant une HAV avec incontinence à l'entrée dans l'étude et pour lesquels au moins une mesure évaluable de la variation de l'IUI par rapport à l'inclusion était disponible.

^d Statistiquement significative.

^e Paramètres inclus dans la procédure de tests multiples. Les tests d'hypothèse n'ont été effectués que pour les groupes vibegron et placebo.

Vibegron 75 mg a montré une efficacité sur d'autres critères d'évaluation secondaires clés, les analyses des répondeurs, qui ont évalué à la semaine 12 la proportion de patients présentant une réduction par rapport à l'état initial du nombre quotidien moyen d'épisodes d'IUI de ≥75 % ou 100 % (les résultats sont présentés ci-dessous dans le Tableau 3).

Tableau 3 : Analyse secondaire de l'efficacité : Incontinence urinaire par impériosité - Analyse des 75 % et 100 % de répondreurs à la semaine 12 - FAS-I (incluant les patients de la population FAS présentant une HAV avec incontinence à l'entrée dans l'étude et pour lesquels au moins une mesure évaluabile de la variation de l'IUI par rapport à l'inclusion était disponible).

Statistiques	Placebo N=405	Vibegron 75 mg N=403	Toltérodine ER 4 mg N=319
Patients présentant une réduction d'au moins 75 % de l'IUI par rapport à l'inclusion à la semaine 12			
Ajustée* n (%)	133 (32.8)	199 (49.3)	135 (42.2)
Actif - Placebo^a			
Différence CMH		16.5	9.4
Intervalle de confiance à 95 %		[9.7; 23.4]	[2.1; 16.7]
valeur p		< 0.0001 ^{b c}	0.0120
Patients présentant une réduction de 100% de l'IUI par rapport à l'inclusion à la semaine 12			
Ajustée* n (%)	77 (19.0)	102 (25.3)	67 (20.9)
Active - Placebo^a			
Différence CMH		6.3	1.9
Intervalle de confiance à 95 %		[0.4; 12.1]	[-4.1; 7.8]
valeur p		0.0360 ^{b c}	0.5447

Notes : L'IM a été utilisé pour imputer les valeurs manquantes pour quelque raison que ce soit aux semaines analysées.

Les fréquences présentées et le dénominateur utilisé pour les pourcentages étaient basés sur les sujets du FAS-I et du traitement randomisé.

*La proportion ajustée utilise la procédure SAS MIANALYZE avec l'estimation de l'effet de l'imputation multiple standard.

^a La différence de proportion, l'IC correspondant et la valeur p ont été calculés en utilisant l'estimation de la différence de risque de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée par sexe (femme vs homme), avec les pondérations proposées par Greenland et Robins.

^b Statistiquement significative.

^c Comparaisons incluses dans la procédure de tests multiples. Les comparaisons entre la tolterodine ER et le placebo sont considérées comme descriptives.

La sécurité et l'efficacité à long terme du vibegron 75 mg ont été évaluées jusqu'à 52 semaines dans une étude d'extension de phase 3 chez 505 patients ayant terminé l'étude de phase 3 de 12 semaines (EMPOWUR).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Obgems dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le « traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique » (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La C_{max} et l'ASC moyennes du vibegron ont augmenté de façon plus que proportionnelle à la dose, jusqu'à 600 mg et 400 mg après une dose unique et des doses répétées, respectivement. L'état d'équilibre des concentrations est atteint en 7 jours après administration une fois par jour. Le rapport d'accumulation moyen (Rac) était de 1,7 pour la C_{max} et de 2,4 pour l'ASC_{0-24h}. Le T_{max} médian du vibegron est d'environ 1 à 3 heures.

L'administration orale du comprimé pelliculé de vibegron 75 mg écrasé et mélangé à 15 ml de compote de pommes n'a pas conduit à des modifications cliniquement significatives de la pharmacocinétique du vibegron, comparativement à l'administration du comprimé pelliculé intact de vibegron 75 mg. Le vibegron peut donc être écrasé pour une administration dans des aliments mous.

Effet des aliments sur l'absorption

L'administration simultanée d'un comprimé de 75 mg et d'un repas riche en graisses a réduit la C_{max} et l'ASC du vibegron de 63 % et 37 %, respectivement. L'effet de la nourriture semble être plus faible à l'état d'équilibre (ASC inchangée et C_{max} réduite de 30 %). Dans les études de phase 3 démontrant l'efficacité et la sécurité, le vibegron a été administré avec ou sans nourriture. Par conséquent, le vibegron peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen est de 9120 litres. La liaison du vibegron aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 50 %. Le rapport de concentration sang-plasma moyen est de 0,9.

Biotransformation

Le vibegron est métabolisé par oxydation et glucuronidation directe, mais le métabolisme n'est pas une voie majeure d'élimination. Le vibegron est le principal composant circulant après l'administration d'une dose unique de ¹⁴C-vibegron. Un métabolite majeur a été observé dans le plasma humain : un glucuronide de phase II représentant 12 à 14% de l'exposition totale. Toutes les enzymes UGT recombinantes évaluées ont démontré une certaine métabolisation du vibegron (particulièrement UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B10, UGT2B15). Bien que des études *in vitro* suggèrent un rôle du CYP3A4 dans le métabolisme oxydatif du vibegron, les résultats *in vivo* indiquent que ces isoenzymes jouent un rôle limité dans l'élimination globale.

Élimination

Les valeurs moyennes de la demi-vie terminale ($t^{1/2}$) après l'administration de doses multiples varient de 59 à 94 heures chez les sujets jeunes et âgés, et la demi-vie effective est d'environ 31 heures dans toutes les populations.

L'excrétion de la radioactivité après administration orale de 100 mg de ^{14}C -vibegron chez des volontaires sains est environ de 20 % dans les urines et de 59 % dans les fèces. Le vibegron inchangé représentait la majorité de la radioactivité excrétée (54 % et 19 % de la radioactivité dans les fèces et les urines, respectivement). La majeure partie de la dose retrouvée dans les fèces est probablement la substance non absorbée. L'excrétion urinaire de la substance inchangée est une voie majeure d'élimination (environ 50 % du vibegron absorbé). L'excrétion biliaire de la substance inchangée peut également contribuer à l'élimination, tandis que le métabolisme hépatique semble jouer un rôle mineur.

Insuffisance rénale

Par rapport à des volontaires ayant une fonction rénale normale ($\text{DFG} \geq 90 \text{ ml/min}$), l'administration d'une dose unique de 100 mg de vibegron a augmenté la C_{\max} moyenne et l'ASC de :

- 1,6 et 2,1 fois, respectivement, chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq \text{DFG} < 90 \text{ ml/min}$),
- 2,0 et 1,6 fois, respectivement, chez les volontaires présentant une insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{DFG} < 60 \text{ ml/min}$)
- 1,8 fois et 1,2 fois, respectivement, chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ ml/min}$).

Aucun ajustement de la dose de vibegron n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ($15 \text{ ml/min} < \text{DFG} < 90 \text{ ml/min}$ et ne nécessitant pas de dialyse). Vibegron n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ($\text{DFG} < 15 \text{ ml/min}$ avec ou sans hémodialyse) et n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Par rapport à des volontaires ayant une fonction hépatique normale, l'administration d'une dose unique de 100 mg de vibegron a augmenté la C_{\max} moyenne et l'ASC de 1,3 et 1,3 fois, respectivement, chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

Aucun ajustement de la dose de vibegron n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B). Vibegron n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) et n'est donc pas recommandé dans cette population.

Population pédiatrique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les enfants de moins de 18 ans.

Autres populations particulières

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du vibegron n'a été observée en fonction de l'âge (intervalle étudié : 18 à 93 ans), du sexe ou de la race/l'origine ethnique.

Le poids (intervalle étudiée : 39 à 161 kg) a eu un effet modéré sur la clairance et le volume de distribution central dans l'analyse pharmacocinétique de population. L'augmentation de l'exposition au vibegron avec le poids n'est pas considérée comme cliniquement significative.

5.3 Données de sécurité préclinique

Vibegron a montré une activité $\beta 3$ -AR *in vitro* 9 et 78 fois plus faible chez les lapins et les rats, respectivement, par rapport à l'Homme. Par conséquent, les marges de sécurité pour les effets

potentiels médiés par les β 3-AR sur le développement ou la reproduction sont plus faibles que pour les effets non liés aux β 3-AR.

Dans les études sur l'animal, aucun effet n'a été observé sur le développement embryofœtal après administration orale de vibegron pendant la période d'organogenèse, à des expositions (ASC) environ 275 fois et 285 fois supérieures à l'exposition clinique à la dose humaine recommandée (DHR) de vibegron 75 mg chez le rat et le lapin, respectivement. Une ossification du squelette fœtal retardée et des poids corporels fœtaux réduits ont été observés chez le lapin à environ 898 fois l'exposition clinique (ASC) à la DHR, en présence d'une toxicité maternelle. Chez des rats traités par vibegron pendant la grossesse et l'allaitement, aucun effet sur la portée n'a été observé à 89 fois l'exposition clinique à la DHR. Une toxicité sur le développement a été observée sur la portée à environ 458 fois l'exposition clinique à la DHR, en présence d'une toxicité maternelle.

Lorsqu'une dose orale unique de vibegron radiomarqué a été administrée à des rates allaitantes en période postnatale, une radioactivité a été observée dans le lait.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, associées à une exposition systémique (ASC) au moins 275 fois supérieure à celles chez les êtres humains à la DHR de 75 mg/jour. Une toxicité générale, ainsi qu'une fécondité et une fertilité diminuées ont été observées chez les rats femelles à une dose de 1 000 mg/kg/jour, associée à une exposition systémique estimée 1 867 fois supérieure (ASC) à celles chez les êtres humains à la DRH de 75 mg/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Pellage

Laque d'aluminium carmin indigo (E132)

Hypromellose (E464)

Oxyde de fer jaune (E172)

Lactose

Dioxyde de titane (E171)

Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc, carré ou rond en PEHD, fermé respectivement par un bouchon de sécurité enfant en polypropylène (PP) et par un joint intérieur contenant une couche de polyéthylène (PE) en contact avec les comprimés. Chaque flacon contient 7, 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1822/001 7 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/002 30 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/003 90 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/004 7 comprimés pelliculés en flacon carré.
EU/1/24/1822/005 30 comprimés pelliculés en flacon carré.
EU/1/24/1822/006 90 comprimés pelliculés en flacon carré.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 juin 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

PATHEON FRANCE
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

PIRAMAL PHARMA SOLUTIONS (DUTCH) B.V.
Bargelaan 200
Leiden, 2333 CW
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Obgema 75 mg comprimés pelliculés
vibegron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de vibegron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

7 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1822/001 7 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/002 30 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/003 90 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/004 7 comprimés pelliculés en flacon carré.
EU/1/24/1822/005 30 comprimés pelliculés en flacon carré.
EU/1/24/1822/006 90 comprimés pelliculés en flacon carré.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Obgems

17. IDENTIFIANT UNIQUE- CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE- DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Obgema 75 mg comprimés pelliculés
vibegron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de vibegron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

7 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1822/001 7 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/002 30 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/003 90 comprimés pelliculés en flacon rond.
EU/1/24/1822/004 7 comprimés pelliculés en flacon carré.
EU/1/24/1822/005 30 comprimés pelliculés en flacon carré.
EU/1/24/1822/006 90 comprimés pelliculés en flacon carré.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Obgema 75 mg comprimé pelliculé Vibegron

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Obgema et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Obgema
3. Comment prendre Obgema
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Obgema
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Obgema et dans quels cas est-il utilisé

Obgema contient la substance active vibegron. C'est un relaxant du muscle de la vessie (appelé agoniste des récepteurs bêta-3-adrénergiques) qui diminue l'activité d'une vessie hyperactive et traite les symptômes associés.

Obgema est utilisé chez les adultes pour traiter les symptômes de l'hyperactivité vésicale, tels que :

- un besoin soudain de vider votre vessie (appelé « impériosité »)
- un besoin de vider votre vessie plus fréquemment que d'habitude (appelé « fréquence urinaire augmentée »)
- l'impossibilité de contrôler le moment de vider votre vessie et l'apparition de fuites (appelée « incontinence urinaire par impériosité »)

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Obgema

Ne prenez jamais Obgema :

- si vous êtes allergique au vibegron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Obgema :

- si vous avez des problèmes pour vider votre vessie, si vous avez un jet d'urine faible ou si vous prenez d'autres médicaments pour traiter le syndrome d'hyperactivité vésicale, comme les médicaments anticholinergiques, par exemple l'oxybutinine, la diphenhydramine, la solifenacine.
- Si vous avez des problèmes hépatiques graves ou si vous souffrez d'une maladie rénale en phase terminale, Obgema ne doit pas être utilisé dans ces cas.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité d'Obgema n'ont pas encore été établies dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Obgema

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous utilisez de la digoxine (un médicament pour l'insuffisance cardiaque ou les anomalies du rythme cardiaque). Les taux de ce médicament dans votre sang sont mesurés par votre médecin. Si le résultat est en dehors des valeurs normales, votre médecin peut ajuster la dose de digoxine.

Informez votre médecin si vous utilisez du dabigatran etexilate (un agent anticoagulant), de l'apixaban (un agent anticoagulant) ou du rivaroxaban (un agent antithrombotique). Ces médicaments peuvent nécessiter des ajustements de dose de la part de votre médecin.

Grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Si vous pensez être enceinte ou si vous prévoyez d'avoir un enfant, vous ne devez pas prendre Obgema. En effet, les effets de ce médicament sur le fœtus ne sont pas connus.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre Obgema. En effet, les effets de ce médicament sur le bébé ne sont pas connus.

Allaitement

Il est probable que ce médicament passe dans le lait maternel, mais les risques pour le bébé sont inconnus. Par conséquent, vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Obgema.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Obgema n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Obgema contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Obgema contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Obgema

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée pour ce médicament est d'un comprimé par jour.

Avalez le comprimé avec un verre d'eau.

Si nécessaire, le comprimé peut être écrasé et mélange à une cuillère à soupe (environ 15 ml) d'un aliment mou (de la compote de pommes par exemple). Mangez le mélange et buvez ensuite un verre d'eau. Une fois mélangé à la nourriture, le mélange doit être consommé immédiatement.

Vous pouvez prendre votre comprimé avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus d'Obgems que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou un hôpital pour obtenir des conseils. Si une autre personne prend accidentellement vos comprimés, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou l'hôpital pour obtenir des conseils. Les symptômes de surdosage peuvent inclure des troubles du système digestif, des maux de tête et des difficultés respiratoires.

Si vous oubliez de prendre Obgems

Si vous avez oublié une dose, prenez la dose suivante normalement le lendemain. Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Si vous oubliez plusieurs doses, informez votre médecin et suivez ses conseils.

Si vous arrêtez de prendre Obgems

N'arrêtez pas prématurément le traitement par Obgems si vous ne constatez pas d'effet immédiat. Votre vessie pourrait avoir besoin d'un certain temps d'adaptation au traitement, et vous devez continuer à prendre vos comprimés.

N'arrêtez pas de prendre Obgems lorsque vos symptômes de l'hyperactivité vésicale se sont améliorés, car l'arrêt du traitement pourrait entraîner leur réapparition. N'arrêtez pas de prendre Obgems sans en parler d'abord à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) est l'incapacité à vider la vessie (rétention urinaire). Obgems peut augmenter votre risque de ne pas pouvoir vider votre vessie, en particulier si vous avez une obstruction de la sortie de la vessie (blocage du passage de l'urine) ou si vous prenez d'autres médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. Informez immédiatement votre médecin si vous ne pouvez pas vider votre vessie.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- diarrhée
- nausée (« haut-le-cœur », sensation de malaise au niveau de l'estomac)
- constipation
- infection des voies urinaires (attaque par des bactéries du système qui transporte l'urine)
- augmentation du volume résiduel d'urine (augmentation de la quantité d'urine restant dans la vessie après avoir uriné volontairement)

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- bouffée de chaleur
- rétention urinaire, dont effort intense à la miction (incapacité à vider la vessie)
- éruption cutanée (qui inclut les réactions qui démangent et les rougeurs)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Obgemsma

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Obgemsma

- La substance active est le vibegron. Chaque comprimé contient 75 mg de vibegron.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : mannitol, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose et stéarate de magnésium. Voir rubrique 2 « Obgemsma contient du sodium ».
 - Pelliculage : laque d'aluminium carmin indigo (E132), hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), lactose, dioxyde de titane (E171) et triacétine. Voir rubrique 2 « Obgemsma contient du lactose».

Qu'est-ce que Obgemsma et contenu de l'emballage extérieur

Obgemsma se présente sous forme de comprimés pelliculés (comprimés) ovales vert clair, portant l'inscription « V75 » gravée sur une face et sans inscription sur l'autre face. Les dimensions du comprimé sont d'environ 9 mm (longueur) x 4 mm (largeur) x 3 mm (hauteur).

Obgemsma est disponible en flacon en plastique blanc, carré ou rond avec un bouchon de sécurité enfant. Emballage de 7, 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

Fabricant

PATHEON FRANCE
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu

France

PIRAMAL PHARMA SOLUTIONS (DUTCH) B.V.
Bargelaan 200
Leiden, 2333 CW
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.