

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Veozza 45 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de fezolinetante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos redondos, vermelho-claros (aproximadamente 7 mm de diâmetro × 3 mm de espessura), com o logótipo da empresa e “645” em relevo no mesmo lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Veozza é indicado para o tratamento de sintomas vasomotores (SVM) moderados a graves, associados à menopausa (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 45 mg, uma vez por dia.

O benefício do tratamento a longo prazo deve ser avaliado periodicamente, uma vez que a duração dos SVM pode variar de pessoa para pessoa.

Dose em falta

Se uma dose de Veozza for esquecida ou não for tomada à hora habitual, a dose em falta deve ser tomada assim que possível, a não ser que falem menos de 12 horas até à próxima dose agendada. Os indivíduos devem retomar o horário regular de toma do medicamento no dia seguinte.

Idosos

A segurança e eficácia de fezolinetante não foram estudadas em mulheres que iniciaram o tratamento com Veozza com mais de 65 anos de idade. Não é possível fornecer uma recomendação da dose para esta população.

Compromisso hepático

Não é recomendada qualquer modificação da dose em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe A Child-Pugh (ligeiro) (ver secção 5.2).

A utilização de Veozza não é recomendada em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado) ou C (grave). Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com

compromisso hepático crónico de Classe C Child-Pugh (grave) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é recomendada qualquer modificação da dose em indivíduos com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) ou moderado (TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) (ver secção 5.2).

A utilização de Veoza não é recomendada em indivíduos com compromisso renal grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m²). Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com doença renal terminal (TFGe menor que 15 ml/min/1,73 m²) e a sua utilização não é recomendada nesta população (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Veoza na população pediátrica para a indicação de SVM moderados a graves, associados à menopausa.

Modo de administração

Veoza deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, aproximadamente sempre à mesma hora, com ou sem alimentos e em conjunto com líquidos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser partidos, esmagados, nem mastigados, devido à ausência de dados clínicos nessas condições.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Utilização concomitante de inibidores moderados ou fortes do CYP1A2 (ver secção 4.5).
- Gravidez conhecida ou suspeita de gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exame/consulta médica

Antes de iniciar ou retomar a administração de Veoza, deve ser realizado um diagnóstico cuidadoso e deve ser obtida a história clínica completa (incluindo antecedentes familiares). Durante o tratamento, é necessário realizar avaliações periódicas de acordo com a prática clínica padrão.

Doença hepática

A utilização de Veoza não é recomendada em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado) ou C (grave). Não foram incluídas mulheres com doença hepática ativa ou compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado) ou C (grave) nos estudos da eficácia e segurança clínica com fezolinetante (ver secção 4.2) e não é possível extrapolar esta informação de forma fiável. A farmacocinética de fezolinetante foi estudada em mulheres com compromisso hepático crónico de Classe A Child-Pugh (ligeiro) ou B (moderado) (ver secção 5.2). Recomenda-se a monitorização da função hepática em mulheres com doença hepática conhecida ou suspeita de doença hepática durante o tratamento.

Elevações de ALT e AST

Foram observadas elevações dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) para, pelo menos, 3 vezes o limite superior do normal (ULN) em 2,1% das mulheres que receberam fezolinetante comparativamente a 0,8% das mulheres que receberam placebo. Foram observadas elevações dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (AST) para, pelo menos, 3 vezes o ULN em 1,0% das mulheres que receberam fezolinetante comparativamente a 0,4% das mulheres que receberam placebo (ver secção 4.8). As elevações de ALT e/ou AST não foram acompanhadas de um aumento dos níveis

de bilirrubina (superior a duas vezes o ULN, ou seja, não ocorreram casos da lei de Hy) com fezolinetante. De um modo geral, as mulheres com elevações de ALT ou AST mostraram-se assintomáticas. Os níveis de transaminases regressaram aos níveis pré-tratamento (ou próximos destes) sem sequelas ao continuar a dose e ao interromper ou descontinuar a dose. A observação de anomalias agudas nas análises hepáticas pode exigir a descontinuação de Veoza até que as análises hepáticas apresentem valores normais.

Cancro da mama ou tumores malignos dependentes de estrogénio, conhecidos ou prévios

Não foram incluídas mulheres a receber tratamento oncológico (p. ex., quimioterapia, radioterapia, terapia anti-hormonal) para o cancro da mama ou outros tumores malignos dependentes de estrogénio, nos estudos clínicos. Consequentemente, a utilização de Veoza não é recomendada nesta população, uma vez que a segurança e a eficácia são desconhecidas.

Não foram incluídas nos estudos clínicos mulheres que tiveram previamente cancro da mama ou outros tumores malignos dependentes de estrogénio e que já não estão a receber tratamento oncológico. A decisão de tratar estas mulheres com Veoza deve basear-se numa avaliação do benefício-risco específica para cada indivíduo.

Utilização concomitante de terapia de substituição hormonal com estrogénios (excluindo preparações vaginais locais)

A utilização concomitante de fezolinetante e terapia de substituição hormonal com estrogénios não foi estudada e, por este motivo, a utilização concomitante não é recomendada.

Convulsões ou outras afeções convulsivas

Fezolinetante não foi estudado em mulheres com antecedentes de convulsões ou outras afeções convulsivas. Não ocorreram casos de convulsões ou afeções convulsivas durante os estudos clínicos. A decisão de tratar estas mulheres com Veoza deve basear-se numa avaliação do benefício-risco específica para cada indivíduo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre fezolinetante

Inibidores do CYP1A2

Fezolinetante é metabolizado sobretudo pelo CYP1A2 e, em menor escala, pelo CYP2C9 e CYP2C19. A utilização concomitante de fezolinetante com medicamentos que sejam inibidores moderados ou fortes do CYP1A2 (p. ex., contraceptivos com etinilestradiol, mexiletina, enoxacina, fluvoxamina) aumenta a C_{max} e a AUC de fezolinetante.

A utilização concomitante de inibidores moderados ou fortes do CYP1A2 com Veoza é contraindicada (ver secção 4.3).

A coadministração com fluvoxamina, um inibidor forte do CYP1A2, resultou num aumento global de 1,8 vezes na C_{max} e um aumento de 9,4 vezes na AUC de fezolinetante; não foi observado nenhuma mudança no t_{max} . Dado o largo efeito de um inibidor forte do CYP1A2 e os modelos de apoio, espera-se que o aumento nas concentrações de fezolinetante seja um fator clínico preocupante também após a utilização concomitante com inibidores moderados do CYP1A2 (ver secção 4.3). No entanto, não se espera que o aumento previsto da exposição ao fezolinetante seja clinicamente relevante após a utilização concomitante com inibidores fracos do CYP1A2.

Indutores do CYP1A2

Dados in vivo

O consumo de tabaco (indutor moderado do CYP1A2) diminuiu a C_{max} de fezolinetante para uma razão da média geométrica dos mínimos quadrados (LS) de 71,74%, enquanto a AUC diminuiu para

uma razão da média geométrica dos LS de 48,29%. Os dados da eficácia não indicaram diferenças relevantes entre fumadores e não fumadores. Não é recomendada qualquer modificação da dose nos fumadores.

Transportadores

Dados in vitro

Fezolinetante não é um substrato da glicoproteína P (gp-P). O metabolito principal ES259564 é um substrato da gp-P.

Efeito de fezolinetante sobre outros medicamentos

Enzimas do citocromo P450 (CYP)

Dados in vitro

Fezolinetante e ES259564 não são inibidores do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Fezolinetante e ES259564 não são indutores do CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Transportadores

Dados in vitro

Fezolinetante e ES259564 não são inibidores da gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 e MATE2-K ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$). Fezolinetante inibiu o OAT1 e OAT3 com valores IC_{50} de $18,9 \mu\text{mol/l}$ ($30 \times C_{\text{max,u}}$) e $27,5 \mu\text{mol/l}$ ($44 \times C_{\text{max,u}}$), respetivamente. ES259564 não inibe OAT1 e OAT3 ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Veozá é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Veozá, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de fezolinetante em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). As mulheres em perimenopausa com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes. Recomendam-se contraceptivos não hormonais para esta população.

Amamentação

Veozá não é indicado durante a lactação.

Desconhece-se se fezolinetante e os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de fezolinetante e/ou dos respetivos metabolitos no leite de animais (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Veozá, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de fezolinetante na fertilidade humana. No estudo da fertilidade em ratos do sexo feminino, fezolinetante não afetou a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de fezolinetante sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com fezolinetante 45 mg foram diarreia (3,2%) e insónia (3,0%).

Não foram notificadas reações adversas graves com uma incidência superior a 1% em toda a população do estudo. Foram notificadas quatro reações adversas graves com fezolinetante 45 mg. A reação adversa mais grave foi uma reação de adenocarcinoma do endométrio (0,1%).

As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação de fezolinetante 45 mg foram alanina aminotransferase (ALT) aumentada (0,3%) e insónia (0,2%).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de fezolinetante foi estudada em 2203 mulheres com SVM associados à menopausa, as quais receberam fezolinetante, uma vez por dia, em estudos clínicos de fase 3.

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos estão listadas abaixo por categoria de frequência em cada classe de sistemas de órgãos. As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas com fezolinetante 45 mg

Classes de sistemas de órgãos (SOC) segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reação adversa
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, dor abdominal
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Alanina aminotransferase (ALT) aumentada, Aspartato aminotransferase (AST) aumentada

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram testadas doses de fezolinetante até 900 mg em estudos clínicos em mulheres saudáveis. Na dose de 900 mg, foram observados casos de cefaleia, náuseas e parestesia.

Em caso de sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado cuidadosamente, e o tratamento de suporte deve ser considerado com base nos sinais e sintomas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros ginecológicos, outros ginecológicos, código ATC: G02CX06.

Mecanismo de ação

Fezolinetante é um antagonista seletivo não hormonal do recetor da neurocinina 3 (NK3). Bloqueia a ligação da neurocinina B (NKB) nos neurónios kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy), tendo o efeito pressuposto de restaurar o equilíbrio da atividade neuronal KNDy no centro termorregulador do hipotálamo.

Efeitos farmacodinâmicos

Nas mulheres pós-menopausa, tratadas com fezolinetante, foi observada uma diminuição temporária dos níveis da hormona luteinizante (LH). Não foram observadas tendências claras ou alterações clinicamente relevantes nas hormonas sexuais medidas (hormona foliculostimulante (FSH), testosterona, estrogénio e sulfato de deidroepiandrosterona) em mulheres pós-menopausa.

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia: efeitos nos SVM

Os efeitos de fezolinetante foram estudados em mulheres pós-menopausa com SVM moderados a graves em dois estudos de fase 3, aleatorizados, controlados por placebo, com dupla ocultação e duração de 12 semanas, de desenho idêntico, seguidos de um período de tratamento de extensão de 40 semanas (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 e SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). Os estudos incluíram mulheres que apresentavam uma média mínima de 7 SVM moderados a graves por dia.

A população do estudo incluiu mulheres pós-menopausa, definidas como mulheres com amenorreia durante ≥ 12 meses consecutivos (70,1%) ou amenorreia durante ≥ 6 meses com FSH > 40 UI/l (4,1%) ou submetidas a ooforectomia bilateral há ≥ 6 semanas antes da visita de seleção (16,1%).

A população do estudo incluiu mulheres pós-menopausa com um ou mais dos seguintes: terapia de substituição hormonal (TSH) prévia (19,9%), ooforectomia prévia (21,6%), ou histerectomia prévia (32,1%).

Nos estudos, um total de 1022 mulheres pós-menopausa (81% caucasianas, 17% negras, 1% asiáticas, 24% hispânicas/latinas, com idade ≥ 40 anos e ≤ 65 anos e uma idade média de 54 anos) foram aleatorizadas e estratificadas de acordo com o estado de tabagismo (17% fumadoras).

Os 4 parâmetros de eficácia coprimários nos dois estudos foram a alteração, em relação ao valor basal, da frequência e da gravidade de SVM moderados a graves nas semanas 4 e 12, conforme definido pelas linhas de orientação da *Food and Drug Administration* (FDA) e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Cada estudo demonstrou uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante (≥ 2 afrontamentos por 24 horas), em relação ao valor basal, da frequência de SVM moderados a graves nas semanas 4 e 12 com fezolinetante 45 mg, comparativamente ao placebo. Os dados dos estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante, em relação ao valor basal, da gravidade de SVM moderados a graves nas semanas 4 e 12 com fezolinetante 45 mg, comparativamente ao placebo.

A Tabela 2 mostra os resultados da medida coprimária de alteração, em relação ao valor basal, da frequência média de SVM moderados a graves por 24 horas nas semanas 4 e 12 dos estudos SKYLIGHT 1 e 2 e dos estudos combinados.

Tabela 2. Valor basal médio e alteração nas semanas 4 e 12, em relação ao valor basal, da frequência média de SVM moderados a graves por 24 horas

Parâmetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudos combinados (SKYLIGHT 1 e 2)	
	Fezolinetante 45 mg (n = 174)	Placebo (n = 175)	Fezolinetante 45 mg (n = 167)	Placebo (n = 167)	Fezolinetante 45 mg (n = 341)	Placebo (n = 342)
Valor basal						
Valor médio (DP)	10,44 (3,92)	10,51 (3,79)	11,79 (8,26)	11,59 (5,02)	11,10 (6,45)	11,04 (4,46)
Alteração na semana 4 em relação ao valor basal						
Média LS (EP)	-5,39 (0,30)	-3,32 (0,29)	-6,26 (0,33)	-3,72 (0,33)	-5,79 (0,23)	-3,51 (0,22)
% de redução média ²	50,63%	30,46%	55,16%	33,60%	52,84%	31,96%
Diferença vs. placebo (EP)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
Valor p	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Alteração na semana 12 em relação ao valor basal						
Média LS (EP)	-6,44 (0,31)	-3,90 (0,31)	-7,50 (0,39)	-4,97 (0,39)	-6,94 (0,25)	-4,43 (0,25)
% de redução média ²	61,35%	34,97%	64,27%	45,35%	62,80%	40,18%
Diferença vs. placebo (EP)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
Valor p	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 com ajuste para multiplicidade.

Média LS: média dos mínimos quadrados calculada com base num modelo misto para análise da covariância de medições repetidas; DP: desvio padrão; EP: erro padrão.

² A % de redução média é uma estatística descritiva, não derivada do modelo misto.

A Tabela 3 mostra os resultados da medida coprimária de alteração, em relação ao valor basal, da gravidade média de SVM moderados a graves por 24 horas nas semanas 4 e 12 dos estudos SKYLIGHT 1 e 2 e dos estudos combinados.

Tabela 3. Valor basal médio e alteração nas semanas 4 e 12, em relação ao valor basal, da gravidade média de SVM moderados a graves por 24 horas

Parâmetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudos combinados (SKYLIGHT 1 e 2)	
	Fezolinetante 45 mg (n = 174)	Placebo (n = 175)	Fezolinetante 45 mg (n = 167)	Placebo (n = 167)	Fezolinetante 45 mg (n = 341)	Placebo (n = 342)
Valor basal						
Valor médio (DP)	2,40 (0,35)	2,43 (0,35)	2,41 (0,34)	2,41 (0,32)	2,40 (0,35)	2,42 (0,34)
Alteração na semana 4 em relação ao valor basal						
Média LS (EP)	-0,46 (0,04)	-0,27 (0,04)	-0,61 (0,05)	-0,32 (0,05)	-0,53 (0,03)	-0,30 (0,03)
Diferença vs. placebo (EP)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
Valor p	0,002 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Alteração na semana 12 em relação ao valor basal						
Média LS (EP)	-0,57 (0,05)	-0,37 (0,05)	-0,77 (0,06)	-0,48 (0,06)	-0,67 (0,04)	-0,42 (0,04)
Diferença vs. placebo (EP)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
Valor p	0,007 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 com ajuste para multiplicidade.

Média LS: média dos mínimos quadrados calculada com base num modelo misto para análise da covariância de medições repetidas; DP: desvio padrão; EP: erro padrão.

Segurança: segurança do endométrio

Nos dados da segurança a longo prazo (SKYLIGHT 1, 2 e 4), a segurança do endométrio de fezolinetante 45 mg foi avaliada através de ecografias transvaginais e biopsias do endométrio (foram efetuadas biopsias do endométrio em 304 mulheres, no início do estudo e após o início do estudo, durante as 52 semanas de tratamento).

As avaliações através de biopsias do endométrio não identificaram um risco aumentado de hiperplasia ou tumor maligno do endométrio, de acordo com os critérios de segurança do endométrio pré-especificados. As ecografias transvaginais não revelaram um aumento da espessura do endométrio.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com fezolinetante em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento de SVM moderados a graves associados à menopausa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em mulheres saudáveis, a C_{max} e a AUC de fezolinetante aumentaram proporcionalmente com doses entre 20 e 60 mg, uma vez por dia.

Após a dosagem uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário de fezolinetante foram geralmente atingidas ao dia 2, com acumulação mínima de fezolinetante. A farmacocinética de fezolinetante não se altera ao longo do tempo.

Absorção

A C_{max} de fezolinetante é habitualmente atingida 1 a 4 horas após a administração. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de fezolinetante após a administração de uma refeição de alto teor calórico e lipídico. Vevoza pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio (V_z/F) de fezolinetante é de 189 l. Fezolinetante apresenta uma baixa ligação a proteínas plasmáticas (51%). A distribuição de fezolinetante nos eritrócitos é quase idêntica à observada no plasma.

Biotransformação

Fezolinetante é metabolizado sobretudo pelo CYP1A2, produzindo o metabolito oxidado principal ES259564. O ES259564 tem um efeito aproximadamente 20 vezes menos potente no recetor humano da NK3. O rácio metabolito/molécula original situa-se entre 0,7 e 1,8.

Eliminação

A clearance aparente no estado estacionário de fezolinetante é de 10,8 l/h. Após a administração por via oral, fezolinetante é eliminado principalmente na urina (76,9%) e, em menor escala, nas fezes (14,7%). Na urina, em média, 1,1% da dose de fezolinetante administrada foi excretada sem alteração e 61,7% da dose administrada foi excretada como ES259564. A semivida efetiva ($t_{1/2}$) de fezolinetante é de 9,6 horas em mulheres com SVM.

Populações especiais

Efeitos da idade, raça, peso corporal e estado pós-menopausa

Não existem efeitos clinicamente relevantes da idade (18 a 65 anos), raça (negra, asiática, outra), peso corporal (42 a 126 kg), ou estado pós-menopausa (pré, pós-menopausa) sobre a farmacocinética de fezolinetante.

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose única de 30 mg de fezolinetante em mulheres com compromisso hepático crónico de Classe A Child-Pugh (ligeiro), a C_{max} e a AUC_{inf} médias de fezolinetante tiveram um aumento de 1,2 vezes e 1,6 vezes, respetivamente, em comparação com mulheres com função hepática normal. Em mulheres com compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado), a C_{max} média de fezolinetante teve uma diminuição de 15% e a AUC_{inf} média de fezolinetante teve um aumento de 2 vezes. A C_{max} de ES259564 diminuiu nos grupos com compromisso hepático crónico ligeiro e moderado, enquanto a AUC_{inf} e AUC_{last} aumentaram

ligeiramente menos de 1,2 vezes.

Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático crônico de Classe C Child-Pugh (grave).

Compromisso renal

Após a administração de uma dose única de 30 mg de fezolinetante, não se observou qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao fezolinetante (C_{max} e AUC) em mulheres com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 a menor que 90 ml/min/1,73 m²) a grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m²). A AUC do ES259564 não mostrou alterações em mulheres com compromisso renal ligeiro, mas aumentou aproximadamente 1,7 a 4,8 vezes em mulheres com compromisso renal moderado (TFGe de 30 a menor que 60 ml/min/1,73 m²) e grave. A utilização de Veoza não é recomendada em mulheres com compromisso renal grave ou com doença renal terminal, devido à falta de dados de segurança a longo prazo nesta população.

Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com doença renal terminal (TFGe menor que 15 ml/min/1,73 m²).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Toxicidade de dose repetida

A administração repetida de fezolinetante a ratos e macacos mostrou efeitos consistentes com a ação farmacológica primária (interrupções do ciclo estral, falta de atividade ovárica, peso uterino e/ou ovárico diminuído, atrofia uterina). Estes efeitos foram observados com níveis de exposição elevados (> 10 vezes o nível de exposição clínica previsto com a dose terapêutica humana de 45 mg). Adicionalmente, nos ratos, foram observados efeitos secundários no fígado e na tiroide que são considerados como uma resposta adaptativa à indução enzimática, os quais foram considerados não adversos devido à ausência de compromisso funcional e de alterações necróticas associadas. A observação de hiperplasia das células foliculares tiroideias é considerada um resultado da indução enzimática hepática devido ao aumento do metabolismo da hormona tiroideia, o que resulta num *feedback* positivo para a hipófise no sentido de estimular a produção da tirotropina e aumentar a atividade da tiroide. De um modo geral, é aceite que os roedores são mais sensíveis a este tipo de toxicidade tiroideia mediada pelo fígado, comparativamente aos humanos, não se antecipando que estas observações sejam clinicamente relevantes.

Nos macacos, foi observada trombocitopenia, por vezes associada a episódios hemorrágicos e anemia regenerativa, após a administração repetida de níveis de dose elevados (> 60 vezes o nível de exposição humana com a dose terapêutica humana).

Genotoxicidade

Fezolinetante e o respetivo metabolito principal, ES259564, não mostraram potencial genotóxico no teste de mutação reversa bacteriana *in vitro*, no teste de aberração cromossomática *in vitro* e no teste de micronúcleo *in vivo*.

Carcinogenicidade

Foi observado um aumento na incidência de adenoma das células foliculares tiroideias num estudo da carcinogenicidade em ratos com duração de 2 anos (186 vezes o nível de exposição humana com a dose terapêutica humana). O aumento é considerado um efeito específico dos ratos, derivado da indução das enzimas metabólicas dos hepatócitos, e não constitui um risco carcinogénico clínico.

Adicionalmente, foi observado um aumento da incidência de timomas, que excedeu ligeiramente o intervalo de controlo histórico, em ambas as espécies. No entanto, estas observações foram apenas registadas com níveis de exposição significativamente superiores (> 50 vezes) ao nível de exposição clínica com a dose terapêutica humana, e consequentemente, não se antecipa que sejam relevantes para os humanos.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Fezolinetante não teve qualquer efeito sobre a fertilidade feminina ou no desenvolvimento embrionário inicial no estudo em ratos, com níveis de exposição de 143 vezes o nível de exposição humana com a dose terapêutica humana.

Nos estudos de toxicidade para o desenvolvimento embriofetal, foi observada letalidade embrionária com níveis de exposição de 128 a 174 vezes o nível de exposição com a dose terapêutica humana, em ratos e coelhos, respetivamente. Os coelhos também mostraram um aumento da reabsorção tardia e diminuição do peso fetal com níveis de exposição de 28 vezes o nível de exposição com a dose terapêutica humana. Fezolinetante não mostrou potencial teratogénico nos ratos ou coelhos. Nos estudos do desenvolvimento pré e pós-natal nos ratos, foi observado um aumento da perda total de ninhadas/abortos com níveis de exposição de 36 vezes prevista na exposição clínica na dose humana máxima recomendada, enquanto na maturação sexual na descendência masculina foi observado 204 vezes o nível de exposição na dose terapêutica máxima humana recomendada.

Após a administração de fezolinetante marcado radioativamente a ratos a amamentar, a concentração de radioatividade no leite foi maior do que a observada no plasma, em todos os momentos de medição, indicando que fezolinetante e/ou os respetivos metabolitos são excretados no leite materno.

Avaliação do risco ambiental

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que fezolinetante pode representar um risco para o meio aquático (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Hidroxipropilcelulose (E463)
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição (E463a)
Celulose microcristalina (E460)
Estearato de magnésio (E470b)

Película de revestimento

Hipromelose (E464)
Talco (E553b)
Macrogol (E1521)
Dióxido de titânio (E171)
Vermelho de óxido de ferro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters em doses unitárias em PA/alumínio/PVC/alumínio, em caixas.

Tamanhos das embalagens: 28 × 1, 30 × 1 e 100 × 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode representar um risco para o meio aquático (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1771/001
EU/1/23/1771/002
EU/1/23/1771/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA PARA BLISTERS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Veozá 45 mg comprimidos revestidos por película
Fezolinetante

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de fezolinetante

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película (comprimidos)

28 × 1 comprimidos
30 × 1 comprimidos
100 × 1 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não partir, esmagar, nem mastigar os comprimidos.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

< EU/1/23/1771/001> 28 comprimidos revestidos por película
< EU/1/23/1771/002> 30 comprimidos revestidos por película
< EU/1/23/1771/003> 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Veozá 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Veozá 45 mg comprimidos
fezolinetante

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Veozá 45 mg comprimidos revestidos por película fezolinetante

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Veozá e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Veozá
3. Como tomar Veozá
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Veozá
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Veozá e para que é utilizado

Veozá contém a substância ativa fezolinetante. Veozá é um medicamento não hormonal utilizado em mulheres na menopausa para reduzir os sintomas vasomotores (SVM) moderados a graves associados à menopausa. Os SVM também são conhecidos por afrontamentos ou suores noturnos.

Antes da menopausa, existe um equilíbrio entre os estrogénios, uma hormona sexual feminina, e uma proteína produzida pelo cérebro chamada neurocinina B (NKB) que regula o centro de controlo da temperatura do cérebro. À medida que o corpo atravessa a menopausa, os níveis de estrogénios diminuem e este equilíbrio é alterado, o que pode resultar em SVM. Através do bloqueio da ligação da NKB no centro de controlo da temperatura, Veozá reduz o número e a intensidade de afrontamentos e suores noturnos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Veozá

Não tome Veozá

- se tem alergia ao fezolinetante ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- com medicamentos conhecidos como inibidores moderados ou fortes do CYP1A2 (p. ex., contraceptivos com etinilestradiol, mexiletina, enoxacina, fluvoxamina). Estes medicamentos podem reduzir a decomposição de Veozá no corpo, levando a um maior número de efeitos indesejáveis. Consulte “Outros medicamentos e Veozá” abaixo.
- se está grávida ou se pensa estar grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Veoza

- o seu médico poderá querer saber o seu histórico médico completo, incluindo antecedentes familiares.
- se tem atualmente uma doença do fígado ou problemas no fígado. O seu médico poderá querer monitorizar as suas enzimas hepáticas periodicamente.
- se tem problemas nos rins. O seu médico poderá não lhe prescrever este medicamento.
- se tem ou já teve previamente cancro da mama ou outro cancro relacionado com o estrogénio. Durante o tratamento, o seu médico poderá não lhe prescrever este medicamento.
- se está a tomar terapia hormonal de substituição com estrogénios (medicamentos utilizados para tratar os sintomas da deficiência estrogénica). O seu médico poderá não lhe prescrever este medicamento.
- se tem antecedentes de convulsões. O seu médico poderá não lhe prescrever este medicamento.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que este medicamento se destina apenas a mulheres em menopausa.

Outros medicamentos e Veoza

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Determinados medicamentos podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis de Veoza, através do aumento da quantidade de Veoza no sangue. Estes medicamentos não podem ser tomados enquanto estiver a tomar Veoza, e incluem:

- Fluvoxamina (um medicamento utilizado para tratar a depressão e a ansiedade)
- Enoxacina (um medicamento utilizado para tratar infeções)
- Mexiletina (um medicamento utilizado para tratar os sintomas de rigidez muscular)
- Contracetivos com etinilestradiol (medicamentos utilizados para prevenir a gravidez)

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se está grávida ou a amamentar, ou se pensa que poderá estar grávida. Este medicamento destina-se a ser utilizado apenas por mulheres na menopausa. Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos não hormonais eficazes.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Veoza não tem qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Veoza

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 45 mg tomado por via oral, uma vez por dia.

Instruções para a utilização correta

- Tome este medicamento aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Engula o comprimido inteiro, com líquidos. Não parta, esmague, nem mastigue o comprimido.
- Pode tomar com ou sem alimentos.

Se tomar mais Veoza do que deveria

Se tiver tomado mais comprimidos do que o indicado, ou se alguém tomar os seus comprimidos acidentalmente, fale com o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Os sintomas de sobredosagem podem incluir dores de cabeça, sensação de doença (náuseas) ou uma sensação de formigamento ou de picadas (parestesia).

Caso se tenha esquecido de tomar Veoza

Caso se tenha esquecido de tomar o seu medicamento, tome a dose em falta assim que se lembrar no mesmo dia, e se faltarem mais de 12 horas até à dose agendada seguinte. Se faltarem menos de 12 horas até à dose agendada seguinte, não tome a dose em falta. Retome o horário habitual no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose individual que se esqueceu de tomar.

Se se esquecer de várias doses, fale com o seu médico e siga o conselho que ele lhe der.

Se parar de tomar Veoza

Não pare de tomar este medicamento, a não ser que receba indicação do seu médico para o fazer. Se decidir parar de tomar este medicamento antes de terminar o regime de tratamento prescrito, deverá falar com o seu médico em primeiro lugar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- diarreia
- dificuldade em dormir (insónia)
- aumento nos níveis de determinadas enzimas do fígado (ALT ou AST), observado em análises de sangue
- dor de estômago (abdominal)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Veoza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Veoza

- A substância ativa é fezolinetante. Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de

fezolinetante.

- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: manitol (E421), hidroxipropilcelulose (E463), hidroxipropilcelulose de baixa substituição (E463a), celulose microcristalina (E460), estearato de magnésio (E470b).

Película de revestimento: hipromelose (E464), talco (E553b), macrogol (E1521), dióxido de titânio (E171), vermelho de óxido de ferro (E172).

Qual o aspeto de Veoza e conteúdo da embalagem

Veoza 45 mg comprimidos são comprimidos revestidos por película (comprimidos) redondos, vermelho-claros, com o logótipo da empresa e “645” em relevo no mesmo lado.

Veoza está disponível em blisters em doses unitárias em PA/alumínio/PVC/alumínio, em caixas.

Tamanhos das embalagens: 28 × 1, 30 × 1 e 100 × 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Países Baixos

Tel: +31 (0)71 5455745

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.

Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: +30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel.: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma

Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.