

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Veoză 45 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fezolinetant 45 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate rotunde, de culoare roșu deschis (cu diametrul de aproximativ 7 mm × grosimea de aproximativ 3 mm), inscripționate cu sigla companiei și „645” pe aceeași față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Veoză este indicat pentru tratamentul simptomelor vasomotorii (SVM) moderate până la severe asociate cu menopauza (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 45 mg o dată pe zi.

Beneficiul tratamentului pe termen lung trebuie evaluat periodic, având în vedere faptul că durata SVM poate varia de la o persoană la alta.

Doza omisă

Dacă o doză de Veoză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care până la următoarea doză planificată mai sunt mai puțin de 12 ore. În ziua următoare, pacienta trebuie să revină la schema de administrare uzuală.

Vârșnici

Fezolinetant nu a fost studiat din punct de vedere al siguranței și eficacității la femeile care încep tratamentul cu Veoză după vârsta de 65 de ani. Nu se poate face nicio recomandare cu privire la doză pentru această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh A (ușoară) (vezi pct. 5.2).

Nu se recomandă administrarea Veoza la pacienții cu insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh B (moderată) sau C (severă). Fezolinetant nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh C (severă) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eRFG 60 sub 90 ml/min și 1,73 m²) sau moderată (eRFG 30 sub 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 5.2).

Nu se recomandă utilizarea Veoza la pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG sub 30 ml/min și 1,73 m²). Fezolinetant nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în fază terminală (eRFG sub 15 ml/min și 1,73 m²) și nu este recomandat pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Veoza nu prezintă utilizare justificată la copii și adolescenți în indicația de SVM moderate până la severe asociate cu menopauza.

Mod de administrare

Veoza trebuie administrat oral, o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente și să se administreze cu lichide. Comprimatele se înghit întregi și nu trebuie fragmentate, zdrobite sau mestecate, din cauza absenței datelor clinice în astfel de condiții.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Administrare concomitentă de inhibitori moderați sau puternici ai CYP1A2 (vezi pct. 4.5).
- Sarcină cunoscută sau suspectată (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Examinare/consult medical

Înainte de inițierea sau reluarea tratamentului cu Veoza, trebuie să se efectueze o diagnosticare atentă și trebuie avute în vedere toate antecedentele medicale (inclusiv antecedentele membrilor familiei). În timpul tratamentului, trebuie efectuate controale medicale periodice conform protocoalelor terapeutice standardizate.

Boală hepatică

Veoza nu este recomandat pentru administrare la persoanele cu insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh B (moderată) sau C (severă). Femeile cu boală hepatică activă sau insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh B (moderată) sau C (severă) nu au fost incluse în studiile clinice de eficacitate și siguranță cu fezolinetant (vezi pct. 4.2), iar aceste informații nu pot fi extrapolate în mod fiabil. Farmacocinetica fezolinetant a fost studiată la femeile cu insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh A (ușoară) și B (moderată) (vezi pct. 5.2).

Leziuni hepatice induse medicamentos (LHIM)

Creșteri ale concentrațiilor alanin aminotransferazei (ALT) serice și ale aspartat aminotransferazei (AST) serice de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) au fost observate la femei tratate cu fezolinetant, inclusiv cazuri grave cu valori crescute ale bilirubinei totale și simptome care au sugerat leziuni hepatice. Creșterile valorilor testelor funcției hepatice (TFH) și simptomele care au sugerat leziuni hepatice au fost, în general, reversibile la oprirea tratamentului. TFH trebuie să se efectueze înainte de începerea tratamentului cu fezolinetant. Tratamentul nu trebuie început dacă ALT sau AST $\geq 2 \times$ LSVN sau dacă bilirubina totală este crescută (de exemplu, $\geq 2 \times$ LSVN). TFH trebuie să se efectueze lunar pe parcursul primelor trei luni de tratament, apoi pe baza constatărilor clinice. TFH mai trebuie să se efectueze și atunci când apar simptome care sugerează leziuni hepatice.

Tratamentul trebuie oprit în următoarele situații:

- Creșterile transaminazelor sunt $\geq 3 \times \text{LSVN}$, cu bilirubina totală $> 2 \text{ LSVN}$ SAU cu simptome de leziuni hepatice.
- Creșteri ale transaminazelor $> 5 \times \text{LSVN}$.

Monitorizarea funcției hepatice trebuie să se mențină până valorile acestora revin la normal.

Pacienții trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele leziunilor hepatice și trebuie să li se recomande să contacteze imediat medicul la apariția acestora.

Cancer de sân sau afecțiuni maligne dependente de estrogeni, diagnosticate sau în antecedente

Femeile cu tratament oncologic în curs (de exemplu, chimioterapie, radioterapie, terapie anti hormonală) pentru cancer de sân sau alte afecțiuni maligne dependente de estrogeni nu au fost incluse în studiile clinice. Prin urmare, Veoza nu este recomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți, deoarece siguranța și eficacitatea nu sunt cunoscute.

Femeile cu cancer de sân sau alte afecțiuni maligne dependente de estrogeni în antecedente și care nu mai urmează niciun tratament oncologic nu au fost incluse în studiile clinice. Decizia de a trata aceste femei cu Veoza trebuie să se bazeze pe o evaluare a raportului beneficiu-risc pentru fiecare pacientă.

Administrarea terapiei de substituție hormonală în asociere cu estrogeni (cu excepția preparatelor vaginale aplicate local)

Administrarea fezolinetant în asociere cu terapii de substituție hormonală cu estrogeni nu a fost studiată și, prin urmare, administrarea în asociere nu este recomandată.

Convulsii sau alte tulburări convulsive

Fezolinetant nu a fost studiat la femei cu antecedente de convulsii sau alte tulburări convulsive. Pe parcursul studiilor clinice, nu au existat cazuri de convulsii sau tulburări convulsive. Decizia de a trata aceste femei cu Veoza trebuie să se bazeze pe o evaluare a raportului beneficiu-risc pentru fiecare pacientă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra fezolinetant

Inhibitori ai CYP1A2

Fezolinetant este metabolizat în principal de către CYP1A2 și într-o mai mică măsură de către CYP2C9 și CYP2C19. Administrarea fezolinetant în asociere cu medicamente care sunt inhibitori moderați sau puternici ai CYP1A2 (de exemplu, contraceptive care conțin etinilestradiol, mexiletină, enoxacină, fluvoxamină) crește valoarea $C_{\max}$ și ASC a fezolinetantului din plasmă.

Administrarea de inhibitori moderați sau puternici ai CYP1A2 în asociere cu Veoza este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea în asociere cu fluvoxamină, un inhibitor puternic al CYP1A2, a avut ca rezultat o creștere generală de 1,8 ori a valorii $C_{\max}$ a fezolinetant și o creștere de 9,4 ori a ASC; nu a fost observată nicio modificare a valorii $t_{\max}$. Având în vedere efectul mare al unui inhibitor puternic al CYP1A2 și modelarea care susține aceste concluzii, creșterea concentrațiilor de fezolinetant este de așteptat să aibă semnificație clinică și în urma utilizării în asociere cu inhibitori moderați ai CYP1A2 (vezi pct. 4.3). Cu toate acestea, creșterea expunerii la fezolinetant nu a fost anticipată ca fiind clinic semnificativă în urma administrării în asociere cu inhibitori slabi ai CYP1A2.

Inductori de CYP1A2

Date in vivo

Fumatul (inductor moderat al CYP1A2) a scăzut valoarea C_{max} a fezolinetant la un raport al mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate (medie LS) de 71,74%, în timp ce ASC a scăzut la un raport al mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate de 48,29%. Datele de eficacitate nu au indicat diferențe semnificative între fumători și nefumători. Nu se recomandă modificarea dozei la fumători.

Transportori

Date in vitro

Fezolinetant nu este un substrat al glicoproteinei-P (P-gp). Metabolitul major ES259564 este un substrat al P-gp.

Efectul fezolinetant asupra altor medicamente

Enzimele citocromului P450 (CYP)

Date in vitro

Fezolinetant și ES259564 nu sunt inhibitori ai CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. Fezolinetant și ES259564 nu sunt inductori ai CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4.

Transportori

Date in vitro

Fezolinetant și ES259564 nu sunt inhibitori ai P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 și MATE2-K ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$). Fezolinetant a inhibat OAT1 și OAT3 cu valori IC_{50} de 18,9 $\mu\text{mol/l}$ ($30 \times C_{max,u}$) și, respectiv, de 27,5 $\mu\text{mol/l}$ ($44 \times C_{max,u}$). ES259564 nu inhibă OAT1 și OAT3 ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Veoza este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). În cazul apariției sarcinii pe parcursul utilizării Veoza, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Datele provenite din utilizarea fezolinetant la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În timpul tratamentului cu Veoza, femeile aflate la vârsta fertilă în perioada de perimenopauză trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente. La această grupă de pacienți sunt indicate contraceptive non-hormonale.

Alăptarea

Veoza este contraindicat în timpul alăptării.

Nu se cunoaște dacă fezolinetant și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția fezolinetant și/sau a metaboliților acestuia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Veoza având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul fezolinetant asupra fertilității la om. În studiul de fertilitate efectuat la femele de șobolan, fezolinetant nu a afectat fertilitatea (vezi pct. 5.3).

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

Fezolinetant nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la fezolinetant 45 mg au fost diareea (3,2%) și insomnia (3,0%).

Nu au fost raportate reacții adverse grave cu o incidență mai mare de 1% din populația totală din cadrul studiilor. Cu fezolinetant 45 mg, au fost raportate patru reacții adverse grave. Cea mai gravă reacție adversă a fost un eveniment de adenocarcinom endometrial (0,1%).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului cu fezolinetant 45 mg au fost creșterea valorii serice ale alanin aminotransferazei (ALT) (0,3%) și insomnia (0,2%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Siguranța fezolinetant a fost studiată la 2 203 femei cu SVM asociate cu menopauza, cărora li s-a administrat fezolinetant o dată pe zi în studiile clinice de fază 3.

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și din raportările spontane sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență, în fiecare clasă de aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență 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 ($< 1/10\,000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacții adverse pentru fezolinetant 45 mg

Sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Categoria de frecvență	Reacția adversă
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Diaree, durere abdominală
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Concentrație serică crescută a alanin aminotransferazei (ALT), concentrație serică crescută a aspartat aminotransferazei (AST)*
	Cu frecvență necunoscută	Leziuni hepatice induse medicamentos (LHIM)*

*vezi Descrierea reacțiilor adverse suspectate

Descrierea reacțiilor adverse suspectate

Creșteri ale ALT/creșteri ale AST/LHIM

În studiile clinic, creșteri ale nivelurilor ALT $> 3 \times$ LSVN au apărut la 2,1% dintre femeile cărora li s-a administrat fezolinetant, comparativ cu 0,8% dintre femeile cărora li s-a administrat placebo. Creșteri ale nivelurilor de AST $> 3 \times$ LSVN au apărut la 1,0% dintre femeile cărora li s-a administrat fezolinetant, comparativ cu 0,4% dintre femeile cărora li s-a administrat placebo.

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri grave, cu creșteri ale ALT și/sau AST ($> 10 \times$ LSVN), cu creșteri concomitente ale bilirubinei și/sau fosfatazei alcaline (ALP). În unele cazuri, valorile crescute la testele funcției hepatice au fost asociate cu semnele și simptome ale leziunilor hepatice, cum sunt fatigabilitate, prurit, icter, urină închisă la culoare, materii fecale deschise la culoare, greață, stare de vomă, scădere a apetitului alimentar și/sau dureri abdominale (vezi pct. 4.4)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la femei sănătoase, au fost testate doze de fezolinetant de până la 900 mg. La 900 mg, au fost observate dureri de cap, greață și parestezie.

În caz de supradozaj, pacienta trebuie monitorizată atent, iar tratamentul de susținere trebuie decis luându-se în considerare semnele și simptomele.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate ginecologice, alte preparate ginecologice, codul ATC: G02CX06.

Mecanism de acțiune

Fezolinetant este un antagonist selectiv non-hormonal al receptorilor de neurokinină 3 (NK3). Acesta blochează legarea neurokininei B (NKB) de kisspeptină/neurokinină B/dinorfină neuronală (KNDy), care se consideră că restabilește echilibrul în activitatea neuronală a KNDy din centrul termoreglării din hipotalamus.

Efecte farmacodinamice

La femeile aflate în perioada post-menopauză, cu tratamentul cu fezolinetant s-a observat o reducere tranzitorie a valorilor hormonului luteinizant (LH). La femeile aflate în perioada post-menopauză nu au fost observate tendințe clare sau modificări relevante clinic ale hormonilor sexuali măsurați (hormon de stimulare foliculară (FSH), testosteron, estrogen și sulfat de dehidroepiandrosteron-).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitate: Efectele asupra SVM

Efectele fezolinetant au fost studiate la femeile aflate în perioada post-menopauză cu SVM moderate până la severe în două studii de fază 3 cu durată de 12 săptămâni, randomizate, controlate cu placebo, în regim dublu-orb, cu același design, urmate de o perioadă de extensie a tratamentului cu durată de 40 săptămâni (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 și SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). În studii au fost înrolate femei care aveau, în medie, minimum 7 SVM moderate până la severe pe zi.

Populația studiului a inclus femei aflate în perioada post-menopauză, definite ca având amenoree timp de ≥ 12 luni consecutive (70,1%) sau amenoree timp de ≥ 6 luni cu FSH > 40 UI/l (4,1%) sau cu ooforectomie bilaterală cu ≥ 6 săptămâni anterior vizitei de screening (16,1%).

Populația studiului a inclus femei aflate în perioada post-menopauză cu una sau mai multe dintre următoarele: utilizare anterioară a unei terapii de substituție hormonală (TSH) (19,9%), ooforectomie anterioară (21,6%) sau histerectomie anterioară (32,1%).

În cadrul studiilor, în total 1 022 de femei aflate în perioada post-menopauză (81% caucaziane, 17% de culoare, 1% asiatice, 24% de origine etnică hispanică/latinoamericană și cu vârste ≥ 40 de ani și ≤ 65 de ani, cu vârsta medie de 54 de ani) au fost randomizate și stratificate în funcție de statutul de fumător (17% fumătoare).

Cele 4 criterii co-primare de evaluare a eficacității pentru ambele studii au fost modificările față de momentul inițial ale frecvenței și severității SVM moderate până la severe în săptămânile 4 și 12, conform definiției din ghidurile Food and Drug Administration (FDA) și ale Agenției Europene pentru

Medicamente (EMA). Fiecare studiu a demonstrat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic (≥ 2 bufeuri în interval de 24 ore) față de momentul inițial a frecvenței SVM moderate până la severe în săptămânile 4 și 12 pentru fezolinetant 45 mg comparativ cu placebo. Datele din studii au arătat o reducere semnificativă statistic față de momentul inițial a severității SVM moderate până la severe la săptămânile 4 și 12 pentru fezolinetant 45 mg comparativ cu placebo.

Rezultatele pentru criteriul de evaluare final co-primar pentru modificarea de la momentul inițial până la săptămânile 4 și 12 a frecvenței medii a SVM moderate până la severe în decurs de 24 de ore din studiile SKYLIGHT 1 și 2 și din studiile grupate sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Valoarea medie la momentul inițial și modificarea de la momentul inițial până la săptămânile 4 și 12 în ceea ce privește frecvența SVM moderate până la severe în decurs de 24 ore

Parametru	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Studii grupate (SKYLIGHT 1 și 2)	
	Fezolinetant 45 mg (n=174)	Placebo (n=175)	Fezolinetant 45 mg (n=167)	Placebo (n=167)	Fezolinetant 45 mg (n=341)	Placebo (n=342)
Momentul inițial						
Medie (DS)	10,44 (3,92)	10,51 (3,79)	11,79 (8,26)	11,59 (5,02)	11,10 (6,45)	11,04 (4,46)
Modificare de la momentul inițial până la săptămâna 4						
Media LS (ES)	-5,39 (0,30)	-3,32 (0,29)	-6,26 (0,33)	-3,72 (0,33)	-5,79 (0,23)	-3,51 (0,22)
Reducere % medie ²	50,63%	30,46%	55,16%	33,60%	52,84%	31,96%
Diferența vs placebo (ES)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
Valoarea P	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Modificare de la momentul inițial până la săptămâna 12						
Media LS (ES)	-6,44 (0,31)	-3,90 (0,31)	-7,50 (0,39)	-4,97 (0,39)	-6,94 (0,25)	-4,43 (0,25)
Reducere % medie ²	61,35%	34,97%	64,27%	45,35%	62,80%	40,18%
Diferența vs placebo (ES)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
Valoarea P	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Superioritate semnificativă statistic în comparație cu placebo la nivelul de 0,05 cu compensarea multiplicității.

Media LS: Media celor mai mici pătrate estimată pe baza unui model mixt pentru analiza covarianței cu măsurători repetate; DS: Deviația standard, ES: Eroare standard.

² Reducerea % medie este o statistică descriptivă și nu aparține modelului mixt.

Rezultatele pentru criteriul final co-primar, modificarea de la momentul inițial până la săptămânile 4 și 12, în ceea ce privește severitatea SVM moderate până la severe în decurs de 24 de ore din studiile SKYLIGHT 1 și 2 și din studiile grupate sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Valoarea medie la momentul inițial și modificarea de la momentul inițial până la săptămânile 4 și 12 în ceea ce privește severitatea SVM moderate până la severe în decurs de 24 ore

Parametru	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Studii grupate (SKYLIGHT 1 și 2)	
	Fezolinetant 45 mg (n=174)	Placebo (n=175)	Fezolinetant 45 mg (n=167)	Placebo (n=167)	Fezolinetant 45 mg (n=341)	Placebo (n=342)
Momentul inițial						
Medie (DS)	2,40 (0,35)	2,43 (0,35)	2,41 (0,34)	2,41 (0,32)	2,40 (0,35)	2,42 (0,34)
Modificare de la momentul inițial până la săptămâna 4						
Media LS (ES)	-0,46 (0,04)	-0,27 (0,04)	-0,61 (0,05)	-0,32 (0,05)	-0,53 (0,03)	-0,30 (0,03)
Diferența vs placebo (ES)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
Valoarea P	0,002 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Modificare de la momentul inițial până la săptămâna 12						
Media LS (ES)	-0,57 (0,05)	-0,37 (0,05)	-0,77 (0,06)	-0,48 (0,06)	-0,67 (0,04)	-0,42 (0,04)
Diferența vs placebo (ES)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
Valoarea P	0,007 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Superioritate semnificativă statistic în comparație cu placebo la nivelul de 0,05 cu compensarea multiplicității.

Media LS: Media celor mai mici pătrate estimată pe baza unui model mixt pentru analiza covarianței cu măsurători repetate; DS: Deviația standard, ES: Eroare standard.

Siguranță: Siguranță endometrială

În datele privind siguranța pe termen lung (SKYLIGHT 1, 2 și 4), siguranța endometrială a fezolinetant 45 mg a fost evaluată prin ecografie transvaginală și biopsii endometriale (304 femei au efectuat biopsii endometriale la momentul inițial și după momentul inițial, pe o perioadă de tratament de 52 săptămâni).

Evaluările prin biopsie endometrială nu au identificat un risc crescut de hiperplazie endometrială sau de afecțiuni maligne conform criteriilor specificate anterior pentru siguranța endometrială. Ecografiile transvaginale nu au arătat o îngroșare crescută a endometrului.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu fezolinetant la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul SVM moderate până la severe asociate cu menopauza (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La femeile sănătoase, valorile C_{max} și ASC ale fezolinetant au crescut proporțional cu dozele, între 20 și 60 mg o dată pe zi.

După administrarea o dată pe zi, concentrațiile plasmatice de fezolinetant la starea de echilibru au fost atinse, în general, până în ziua 2, cu o acumulare minimă de fezolinetant. Farmacocinetica fezolinetant nu se modifică în timp.

Absorbție

Valoarea C_{max} a fezolinetant este atinsă, de obicei, la 1 până la 4 ore după administrarea dozei. Nu au fost observate diferențe semnificative clinic ale farmacocineticii fezolinetant după administrarea împreună cu o masă cu multe calorii, bogată în grăsimi. Veoza poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție (V_z/F) al fezolinetant este 189 l. Legarea fezolinetant de proteinele plasmatice este scăzută (51%). Distribuția în eritrocite a fezolinetant este aproape egală cu cea plasmatică.

Metabolizare

Fezolinetant este metabolizat în principal de către CYP1A2 pentru a produce metabolitul principal oxidat ES259564. ES259564 este de aproximativ 20 de ori mai puțin puternic față de receptorul NK3 uman. Raportul metabolit-la-părinte variază de la 0,7 până la 1,8.

Eliminare

Clearance-ul aparent la starea de echilibru al fezolinetant este de 10,8 l/h. În urma administrării pe cale orală, fezolinetant este eliminat în primul rând în urină (76,9%) și, în mai mică măsură, în materii fecale (14,7%). În urină, un procent mediu de 1,1% din fezolinetant administrat pe cale orală a fost excretat nemodificat, iar 61,7% din doza administrată a fost excretată ca ES259564. Timpul de înjumătățire efectiv ($t_{1/2}$) al fezolinetant este de 9,6 ore la femeile cu SVM.

Grupe speciale de pacienți

Efectele vârstei, rasei, greutateii corporale și a etapei menopauzei

Nu există efecte relevante clinic ale vârstei (între 18 și 65 ani), rasei (de culoare, asiatice, altele), greutateii corporale (între 42 și 126 kg) sau etapei menopauzei (pre-, post-menopauză) asupra farmacocineticii fezolinetant.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei singure doze de 30 mg de fezolinetant la femei cu insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh A (ușoară), valorile medii C_{max} și ale ASC_{inf} pentru fezolinetant au crescut de 1,2 ori, respectiv, de 1,6 ori în comparație cu femeile cu funcție hepatică normală. La femeile cu insuficiență hepatică moderată clasa Child-Pugh B (moderată), valorile medii ale C_{max} și ASC_{inf} pentru fezolinetant au crescut cu 15%, respectiv, de 2 ori. Valorile C_{max} pentru ES259564 au scăzut atât în grupul cu insuficiență hepatică ușoară, cât și în cel cu insuficiență hepatică moderată, în timp ce valorile ASC_{inf} și ASC_{last} au crescut ușor, de mai puțin de 1,2 ori.

Fezolinetant nu a fost evaluat la pacienții cu insuficiență hepatică cronică clasa Child-Pugh C (severă).

Insuficiență renală

După administrarea unei singure doze de 30 mg de fezolinetant, nu a existat niciun efect relevant clinic asupra expunerii la fezolinetant (C_{max} și ASC) la femeile cu insuficiență renală ușoară (eRFG 60 sub 90 ml/min/1,73 m²) până la severă (eRFG 60 sub 30 ml/min și 1,73 m²). ASC a ES259564 nu s-a modificat la femeile cu insuficiență renală ușoară, dar a crescut de aproximativ 1,7 până la 4,8 ori la cele cu insuficiență renală moderată (eRFG 30 sub 60 ml/min și 1,73 m²) și severă. Veoza nu este recomandat pentru utilizare la femeile cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal din cauza lipsei datelor de siguranță pe termen lung pentru această grupă de pacienți.

Fezolinetant nu a fost studiat la pacientele cu boală renală în stadiu terminal (eRFG sub 15 ml/min și 1,73 m²).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică.

Toxicitate după doze repetate

Administrarea repetată a fezolinetant la șobolan și maimuță a prezentat efecte consecvente cu acțiunea farmacologică primară (dereglări ale ciclului estral, absența activității ovariene, scăderea greutateii uterine și/sau ovariene, atrofie uterină). Aceste efecte au fost observate la niveluri ridicate ale expunerii (> de 10 ori expunerea clinică anticipată la doza terapeutică la om, de 45 mg). Mai mult, la șobolan, au fost observate efecte secundare asupra ficatului și tiroidei, considerate a fi un răspuns de adaptare la inducerea de enzime, care, în absența unei insuficiențe funcționale și a modificărilor necrotice asociate, au fost considerate non-adverse. Descoperirea hiperplaziei foliculilor tiroidieni este considerată secundară inducției de enzime în ficat, din cauza metabolismului hormonului tiroidian, având ca rezultat feedbackul pozitiv al glandei pituitare pentru stimularea producției hormonului de stimulare tiroidiană și activitatea crescută a tiroidei. Este general acceptat faptul că rozătoarele sunt mai sensibile decât oamenii la acest tip de toxicitate tiroidiană mediată de ficat, prin urmare nu este de așteptat ca aceste rezultate să aibă relevanță clinică.

La maimuță, trombocitopenia, uneori asociată cu episoade hemoragice și anemie regenerativă, a fost observată după administrarea repetată la valori mari ale dozei (> 60 de ori față de expunerea umană la doza terapeutică la om).

Genotoxicitatea

Fezolinetant și metabolitul său major ES259564 nu au demonstrat un potențial genotoxic în cadrul

testului *in vitro* de mutație inversă pe bacterii, testului de aberații cromozomiale *in vitro* și testului *in vivo* de micronucleu.

Carcinogenitate

O creștere a incidenței adenomului folicular al glandei tiroide a fost observată într-un studiu de 2 ani de carcinogenitate la șobolan (de 186 de ori mai mare decât expunerea umană, la doza terapeutică la om). Creșterea este considerată a fi specifică șobolanilor și secundară inducerii metabolizării prin intermediul enzimelor hepatice și nu constituie un risc carcinogenic clinic.

În plus, incidența crescută a timoamelor, care a depășit ușor intervalul istoric de control, a fost observată la ambele specii. Însă, aceste rezultate obținute au fost observate doar la niveluri de expunere semnificativ mai mari (> 50 de ori) decât expunerea clinică la doza terapeutică la om și, în consecință, nu este de așteptat să fie relevante pentru oameni.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Fezolinetant nu avut niciun efect asupra fertilității la femele sau asupra dezvoltării embrionare timpurii în studiul la șobolan, la niveluri de expunere de 143 de ori mai mari decât expunerea umană, la doza terapeutică la om.

În studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării fetale embrionare la șobolan și, respectiv, la iepure, letalitatea embrionară a fost observată la niveluri de expunere de 128 și 174 de ori mai mari decât la doza terapeutică la om. Iepurii au mai prezentat o resorbție întârziată crescută și o reducere a greutateii fetale la niveluri de expunere de 28 de ori mai mari decât la doza terapeutică la om. Fezolinetant nu a prezentat un potențial teratogen nici la șobolan și nici la iepure. În studiul privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolan, s-a observat o pierdere totală de pui/avorturi receptivă la doză crescută la niveluri de expunere de 36 de ori mai mari decât expunerea clinică anticipată la doza maximă recomandată la om, în timp ce maturizarea sexuală redusă la descendenții masculi a fost observată la niveluri de expunere de 204 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om. Masculii din generația F₁ au prezentat o separare balanoprepuțială incompletă, care poate întârzia maturizarea reproductivă masculină sau poate afecta fertilitatea, la niveluri de expunere de 36 de ori mai mari decât la doza terapeutică la om.

În urma administrării de fezolinetant radiomarcant la șobolani care alăptau, concentrația radioactivității în lapte a fost mai mare decât cea din plasmă în toate momentele în timp, indicând excreția fezolinetant și/sau a metaboliților săi în lapte.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că fezolinetant poate prezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)

Hidroxipropil celuloză (E463)

Hidroxipropil celuloză cu substituție redusă (E463a)

Celuloză microcristalină (E460)

Stearat de magneziu (E470b)

Învelișul filmat

Hipromeloză (E464)
Talc (E553b)
Macrogol (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)

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

Blistere pentru eliberarea unei unități dozate din PA/aluminiu/PVC/aluminiu în cutii.

Mărimi de ambalaj: 10×1 , 28×1 , 30×1 și 100×1 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 5.3).

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1771/001
EU/1/23/1771/002
EU/1/23/1771/003
EU/1/23/1771/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 07 decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL 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 PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS 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 publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

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

- **Planul de management al riscului (PMR)**

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

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 PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Veoza 45 mg comprimate filmate
Fezolinetant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține fezolinetant 45 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate (comprimate)

28 × 1 comprimate

30 × 1 comprimate

100 × 1 comprimate

10 × 1 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu spargeți, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatele.
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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1771/001	28 comprimate filmate
EU/1/23/1771/002	30 comprimate filmate
EU/1/23/1771/003	100 comprimate filmate
EU/1/23/1771/004	10 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Veoza 45 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 BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Veoza 45 mg comprimate
fezolinetant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Veoză 45 mg comprimate filmate

fezolinetant

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

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

1. Ce este Veoză și pentru ce se utilizează

Veoză conține substanța activă fezolinetant. Veoză este un medicament non hormonal care se utilizează de către femeile aflate la menopauză pentru a reduce simptomele vasomotorii (SVM) moderate până la severe asociate cu menopauza. SVM mai sunt cunoscute și ca bufeuri sau transpirații nocturne.

Înainte de menopauză, există un echilibru între estrogeni, hormonii sexuali feminini, și o proteină produsă de creier, denumită neurokinină B (NKB), care reglează centrul de control al temperaturii corpului aflat în creier. În timp ce corpul dumneavoastră trece prin menopauză, valorile estrogenilor scad și acest echilibru este dereglat, ceea ce poate duce la SVM. Prin blocarea legării NKB în centrul de control al temperaturii, Veoză reduce numărul și intensitatea bufeurilor și a transpirațiilor nocturne.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Veoză

Nu luați Veoză

- dacă sunteți alergică la fezolinetant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- împreună cu medicamente cunoscute ca inhibitori moderați sau puternici ai CYP1A2 (de exemplu, contraceptive care conțin etinilestradiol, mexiletină, enoxacină, fluvoxamină). Aceste medicamente pot reduce descompunerea Veoză în organism, ducând la mai multe reacții adverse. Vezi „Veoză împreună cu alte medicamente” de mai jos;
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte de a începe să luați Veoza, vi se va lua o probă de sânge pentru a vi se testa funcția ficatului. Această verificare trebuie reluată lunar pe parcursul primelor trei luni de tratament și, după aceea, la intervale regulate, dacă acest lucru este solicitat de medicul dumneavoastră.

Înainte să luați Veoza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- medicul dumneavoastră vă poate adresa întrebări despre istoricul dumneavoastră medical complet, inclusiv antecedentele din familie.
- dacă în prezent aveți o boală de ficat sau probleme la nivelul ficatului.
- dacă aveți boli la nivelul rinichilor. Este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie acest medicament.
- dacă aveți sau ați avut în trecut cancer de sân sau un alt cancer legat de estrogen. Pe durata tratamentului, este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie acest medicament.
- dacă urmați o terapie de substituție hormonală cu estrogeni (medicamente utilizate pentru a trata simptomele deficitului de estrogen). Este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie acest medicament.
- dacă ați avut în trecut convulsii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să nu vă prescrie acest medicament.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre semnele și simptomele de mai jos în timpul tratamentului cu Veoza:

- **dacă observați orice semne și simptome ale unei probleme la nivelul ficatului.**

Lista simptomelor asociate se găsește la pct. 4, Reacții adverse posibile.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani, deoarece acest medicament este destinat doar femeilor aflate la menopauză.

Veoza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente fără prescripție.

Anumite medicamente pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse ale Veoza prin creșterea cantității de Veoza din sânge. Aceste medicamente nu trebuie luate în timp ce luați Veoza și includ:

- fluvoxamină (un medicament utilizat pentru tratarea depresiei și anxietății);
- enoxacină (un medicament utilizat pentru tratarea infecțiilor);
- mexiletină (un medicament utilizat pentru tratarea simptomelor de rigiditate musculară);
- contraceptivele care conțin etinilestradiol (medicamente utilizate pentru prevenirea sarcinii).

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau alăptați, sau dacă credeți că ați putea fi gravidă. Acest medicament este destinat utilizării doar de către femeile aflate la menopauză. Dacă rămâneți gravidă în perioada tratamentului cu acest medicament, opriți imediat administrarea medicamentului și adresați-vă medicului dumneavoastră. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive non-hormonale eficiente.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Veoza nu are niciun efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Veoza

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

Doza recomandată este de un comprimat de 45 mg luat pe cale orală, o dată pe zi.

Instrucțiuni pentru folosirea corectă

- Luați acest medicament la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatul întreg, cu lichide. Nu rupeți, zdrobiți sau mestecați comprimatul.
- Luați-l cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Veoza decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luați, sau dacă altcineva ia accidental comprimatele dumneavoastră, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

Simptomele de supradozaj pot include durere de cap, stare de rău (greață) sau o senzație de furnicături sau înțepături (parestezie).

Dacă uitați să luați Veoza

Dacă uitați să vă luați medicamentul, luați doza omisă imediat ce vă aduceți aminte în aceeași zi și cu cel puțin 12 ore înainte de următoarea doză programată. Dacă sunt mai puțin de 12 ore înainte de următoarea doză programată, nu luați doza omisă. Reveniți la programul obișnuit în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza individuală uitată.

Dacă omiteți mai multe doze, spuneți medicului și urmați recomandările acestuia.

Dacă încetați să luați Veoza

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă decideți să încetați să luați medicamentul înainte de a încheia cursul de tratament prescris, trebuie să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

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.

Unele reacții adverse (de exemplu, leziunile hepatice) pot fi grave.

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos, spuneți imediat medicului dumneavoastră:

- oboseală, mâncărime la nivelul pielii, îngălbenire a pielii și ochilor, urină închisă la culoare, scaune deschise la culoare, stare de rău (greață sau vărsături), pierderea poftei de mâncare și/sau dureri abdominale. Aceste simptome pot fi semne ale unor leziuni hepatice (cu frecvență necunoscută, care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- dificultăți de somn (insomnie)
- valori crescute ale anumitor enzime hepatice (ALT sau AST), în analizele de sânge
- durere de stomac (abdominală)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate 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 Veoza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, 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 Veoza

- Substanța activă este fezolinetant. Fiecare comprimat filmat conține fezolinetant 45 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: manitol (E421), hidroxipropil celuloză (E463), hidroxipropil celuloză cu substituție redusă (E463a), celuloză microcristalină (E460), stearat de magneziu (E470b).
Înveliș filmat: hipromeloză (E464), talc (E553b), macrogol (E1521), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172).

Cum arată Veoza și conținutul ambalajului

Comprimatele Veoza 45 mg sunt comprimate filmate (comprimate) rotunde, de culoare roșu deschis, înscrisurate cu sigla companiei și „645” pe aceeași parte.

Veoza este disponibil în blistere pentru eliberarea unei unități dozate din PA/aluminiu/PVC/aluminiu în cutii.

Mărimi de ambalaj: 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1 și 100 × 1 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Olanda

Fabricantul

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Olanda

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

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408 681

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

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

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: + 36 1 577 8200

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru fezolinetant, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile referitoare la reacțiile adverse hepatice/hepatotoxicitatea provenite din studii clinice, literatura de specialitate, raportări spontane care includ o strânsă relație temporală, dispariția reacțiilor adverse la întreruperea administrării raportată în unele cazuri, PRAC consideră că o relație cauzală între fezolinetant și leziunile hepatice induse medicamentos (LHIM) reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs pentru medicamentele care conțin fezolinetant trebuie să fie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru fezolinetant, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin fezolinetant este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.