

**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

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película  
Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de danicopan.

Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de danicopan.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido de 50 mg contém 57,5 mg de lactose mono-hidratada.  
Cada comprimido de 100 mg contém 115 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, brancos a esbranquiçados, com “DCN” impresso acima de “50” num lado e lisos no outro. Cada comprimido tem, aproximadamente, 8 mm.

Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, brancos a esbranquiçados, com “DCN” impresso acima de “100” num lado e lisos no outro. Cada comprimido tem, aproximadamente, 10,3 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Voydeya é indicado como complemento do ravulizumab ou do eculizumab para o tratamento de doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que têm anemia hemolítica residual (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por um profissional de saúde com experiência no tratamento de doentes com doenças hematológicas.

## Posologia

A dose inicial recomendada é de 150 mg, três vezes por dia, administrada por via oral, com um intervalo de, aproximadamente, 8 horas ( $\pm 2$  horas). A dose pode ser aumentada para 200 mg três vezes por dia, após um mínimo de 4 semanas de tratamento, conforme a resposta clínica.

### *Doses omissas*

Se houver omissão de uma dose, os doentes devem ser aconselhados a tomarem a dose assim que se lembrarem, a menos que esteja quase na altura de tomar a dose seguinte, nesse caso, os doentes devem saltar essa dose e tomar o medicamento à hora habitual seguinte, conforme programado. Os doentes devem ser aconselhados a não tomarem 2 doses ou mais ao mesmo tempo.

### *Descontinuação*

Dada a possibilidade de elevações da alanina aminotransferase (ALT) após a cessação do tratamento (ver secção 4.4), se o tratamento for descontinuado, a dose deve ser gradualmente reduzida durante um período de 6 dias, até à sua cessação total, conforme se segue:

- regime de 100 mg: 100 mg duas vezes por dia, durante 3 dias, seguidos de 100 mg uma vez por dia, durante 3 dias.
- regime de 150 mg: 100 mg três vezes por dia, durante 3 dias, seguidos de 50 mg três vezes por dia, durante 3 dias.
- regime de 200 mg: 100 mg três vezes por dia, durante 3 dias, seguidos de 100 mg duas vezes por dia, durante 3 dias.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos. Contudo, a experiência com danicopan em doentes com  $\geq 65$  anos de idade é limitada (ver secção 5.1).

### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou moderado (TFGe  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nos doentes com compromisso renal grave (TFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a dose inicial recomendada é de 100 mg, três vezes por dia, administrados por via oral, com um intervalo de, aproximadamente, 8 horas ( $\pm 2$  horas). A dose pode ser aumentada para 150 mg três vezes por dia, após um mínimo de 4 semanas de tratamento, conforme a resposta clínica (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) a moderado (Classe B de Child-Pugh) (ver secção 5.2). Não foram conduzidos estudos em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Como tal, o danicopan não é recomendado nesta população de doentes (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Voydeya em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos devem ser tomados com alimentos (refeição ou lanche) (ver secção 5.2).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

- Doentes com infeção por *Neisseria meningitidis* não resolvida aquando do início do tratamento (ver secção 4.4).
- Doentes que não estão atualmente vacinados contra a *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação (ver secção 4.4).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Geral

Danicopan não pode ser administrado em monoterapia, dado que a sua eficácia não foi estabelecida. Só deve ser prescrito como complemento do ravulizumab ou do eculizumab.

##### Infeções graves

###### *Infeções meningocócicas*

Os doentes que estejam a receber terapêutica com inibidores do complemento poderão ser mais suscetíveis de contraírem infeções meningocócicas (*Neisseria meningitidis*). Os doentes têm de manter as suas vacinas meningocócicas em dia, de acordo com as diretrizes nacionais atuais sobre vacinação, antes de receberem a primeira dose de danicopan.

Os doentes que iniciem o tratamento menos de 2 semanas depois de terem recebido uma vacina meningocócica têm de receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Os doentes têm de ser vacinados contra os serogrupos A, C, Y e W135 para prevenir os serogrupos meningocócicos tipicamente patogénicos. Quando disponível, também se recomenda a vacinação contra o serogrupo B. Devem ter-se em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

Todos os doentes tratados com danicopan devem ser monitorizados para deteção de sinais precoces de infeção meningocócica e sépsis, ser imediatamente avaliados se houver suspeita de infeção e ser tratados com antibióticos apropriados. Os doentes devem ser informados destes sinais e sintomas e devem ser adotadas medidas para procurar cuidados médicos imediatos.

###### *Outras infeções graves*

O danicopan deve ser administrado com precaução a doentes com infeções sistémicas ativas. O danicopan bloqueia a ativação da via alternativa do complemento de forma seletiva; por conseguinte, os doentes poderão ter uma suscetibilidade aumentada a infeções graves (para além da *Neisseria meningitidis*). Antes de se iniciar o danicopan como complemento do ravulizumab ou do eculizumab, recomenda-se que os doentes iniciem a imunização de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

##### Compromisso renal grave

Os doentes com compromisso renal grave que aumentam a dose para 150 mg, três vezes por dia, devem ser monitorizados para despistar acontecimentos adversos durante o tratamento com danicopan devido à maior exposição esperada nestes doentes.

##### Peso corporal baixo

Os doentes com um peso < 60 kg devem ser monitorizados para despistar acontecimentos adversos durante o tratamento com danicopan devido à maior exposição esperada nestes doentes.

##### Aumento das enzimas hepáticas

Foram observadas elevações da alanina aminotransferase (ALT) em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Recomenda-se que sejam efetuadas análises das enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento. Após o início do tratamento, recomenda-se a monitorização laboratorial de rotina dos parâmetros bioquímicos, de acordo com a gestão da HPN. Deve considerar-se a interrupção ou descontinuação do

tratamento se as elevações forem clinicamente significativas ou se os doentes se tornarem sintomáticos. O danicopan não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

#### Descontinuação

Com doses superiores a 200 mg, três vezes por dia, ocorreram elevações da ALT após a cessação do tratamento sem redução gradual da dose, em indivíduos saudáveis (ver secção 4.9). Ao descontinuar-se o tratamento, a dose deve ser gradualmente reduzida durante um período de 6 dias (ver secção 4.2).

#### Excipientes com efeito conhecido

##### *Lactose*

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

##### *Sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos do danicopan sobre outros medicamentos

##### *Substratos da gp-P*

A coadministração de uma dose única oral de 180 mg de fexofenadina, um substrato da gp-P, com doses de 150 mg de danicopan, três vezes por dia, resultou num aumento da  $C_{max}$  e da  $AUC_{0-inf}$  da fexofenadina de 1,42 vezes e de danicopan 1,62 vezes. Os resultados sugerem que o danicopan é um inibidor ligeiro da gp-P. Pode ser necessário tomarem-se precauções ao coadministrarem-se medicamentos que se sabe serem substratos da gp-P (tais como o dabigatrano, digoxina, edoxabano, fexofenadina, tacrolímus).

##### *Substratos da BCRP*

A coadministração de uma dose única oral de 20 mg de rosuvastatina, um substrato da BCRP, com doses de 200 mg de danicopan, três vezes por dia, resultou num aumento da  $C_{max}$  e da  $AUC_{0-inf}$  da rosuvastatina de 3,29 vezes e de danicopan 2,25 vezes. Este resultado sugere que o danicopan é um inibidor da BCRP. Pode ser necessário tomarem-se precauções ao coadministrarem-se medicamentos que se sabe serem substratos da BCRP (tais como a rosuvastatina e a sulfassalazina).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do danicopan em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva numa dose terapêutica relevante (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Voydeya durante a gravidez.

#### Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de danicopan/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Voydeya não deve ser utilizado durante a amamentação e esta só deverá ser iniciada 3 dias após a descontinuação do tratamento.

## Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos sobre os efeitos de danicopan sobre a fertilidade. Os estudos em animais demonstraram efeitos potenciais na fertilidade masculina e no desempenho reprodutor (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Voydeya 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 são pirexia (25,0%), cefaleia (19,8%), enzimas hepáticas aumentadas (11,5%) e dor nas extremidades (11,5%).

#### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 inclui as reações adversas notificadas em ensaios clínicos com o danicopan. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos e termo preferido, utilizando a convenção de frequência do MedDRA de muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) e pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ). As reações adversas estão apresentadas em cada grupo de frequência, por ordem de gravidade decrescente.

**Tabela 1: Lista tabelada de reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos do MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frequentes (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	
Vasculopatias		Hipertensão
Doenças gastrointestinais		Vómitos
Afeções hepatobiliares	Enzimas hepáticas aumentadas <sup>a</sup>	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	

<sup>a</sup> Enzimas hepáticas aumentadas inclui os termos preferidos alanina aminotransferase aumentada, função hepática alterada, enzimas hepáticas aumentadas e transaminases aumentadas.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Enzimas hepáticas aumentadas*

Durante o período aleatorizado, controlado, de 12 semanas do estudo ALXN2040-PNH-301, foram observadas alterações laboratoriais relacionadas com elevações dos níveis da ALT em 14,0% dos doentes a receberem danicopan. Nos doentes tratados com danicopan, ocorreram elevações da ALT  $> 3 \times$  o limite superior normal (LSN) e  $\leq 5 \times$  LSN em 8,8% dos doentes e  $> 5 \times$  LSN e  $\leq 10 \times$  LSN em 5,3% dos doentes. Todos os doentes estavam assintomáticos e todas as elevações foram transitórias. Algumas elevações ocorreram num contexto de hemólise.

## 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**

Voluntários saudáveis tomaram doses únicas de até 1200 mg e doses múltiplas até 800 mg, duas vezes por dia. Ocorreram elevações da ALT após a cessação do tratamento, sem redução gradual da dose, em 2 indivíduos que receberam 500 mg e 800 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Todas as alterações relacionadas com a ALT foram transitórias, sem evidência de alteração da função hepática e resolveram-se espontaneamente.

Em caso de sobredosagem, podem ocorrer elevações das aminotransferases e de outros parâmetros hepáticos. Recomendam-se medidas gerais de suporte. Desconhece-se se o danicopan pode ser removido por diálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, Inibidores do Complemento, código ATC: L04AJ09

#### Mecanismo de ação

O danicopan liga-se de forma reversível ao fator D (FD) do complemento e atua como um inibidor seletivo da função do FD. Ao inibir o FD, o danicopan bloqueia a ativação da via alternativa (VA) do complemento de forma seletiva, levando à prevenção da produção de múltiplos efetores, que incluem fragmentos de C3, após a ativação da VA. As 2 outras vias do complemento (clássica e lectinas) permanecem ativas. O efeito inibidor do danicopan sobre a ativação da VA inibe a deposição de fragmentos de C3 nos eritrócitos da HPN; esta deposição é uma causa chave da HEV, a qual pode tornar-se clinicamente significativa num pequeno subconjunto de doentes com HPN a fazerem tratamento com um inibidor do C5. A manutenção da inibição do C5 controla as consequências fisiopatológicas potencialmente fatais da ativação do complemento terminal subjacente à HPN.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Num ensaio clínico em doentes com HPN, com HEV clinicamente significativa, tratados com ravulizumab ou eculizumab, o danicopan demonstrou a inibição esperada da atividade da VA, a redução do nível de Bb plasmático (um produto clivado do fator B do complemento pelo FD), assim como, uma diminuição da deposição de fragmentos de C3 nos eritrócitos circulantes da HPN.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Doses orais únicas de 400 mg, 800 mg ou 1200 mg de danicopan não prolongaram o intervalo QTc. Não houve quaisquer alertas categóricos de preocupação em relação a intervalos no eletrocardiograma, nem anomalias na forma das ondas.

#### Eficácia e segurança clínicas

Avaliou-se a eficácia e a segurança do danicopan em doentes adultos com HPN, com HEV clinicamente significativa, num estudo de fase 3 em múltiplas regiões, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (ALXN2040-PNH-301). O estudo incluiu 86 doentes com HPN que tinham sido tratados com uma dose estável de ravulizumab ou eculizumab, durante pelo menos, os

6 meses anteriores e que tinham anemia (hemoglobina [Hb]  $\leq 9,5$  g/dl [5,9 mmol/l]) com uma contagem absoluta de reticulócitos  $\geq 120 \times 10^9/l$ , com ou sem suporte transfusional.

O danicopan foi administrado de acordo com a posologia recomendada descrita na secção 4.2 (150 mg três vezes por dia, e até um máximo de 200 mg, três vezes por dia, conforme a resposta clínica).

Os doentes foram avaliados em termos dos seus antecedentes de vacinação, e tiveram que ser vacinados contra a infeção meningocócica, antes de, ou na altura do início do tratamento com danicopan, se o estado de vacinação no período de 3 anos não pudesse ser verificado.

Os doentes foram aleatorizados para receberem danicopan ou placebo três vezes por dia, numa razão de 2:1, durante 12 semanas, para além do tratamento de fundo com ravulizumab ou eculizumab em ambos os grupos. Após a semana 12, todos os doentes receberam danicopan como complemento do tratamento de fundo com ravulizumab ou eculizumab até à semana 24. No final dos períodos de tratamento (semana 24), foi oferecida aos doentes a possibilidade de participarem num período de extensão a longo prazo (ELP) e os mesmos continuaram a receber danicopan com ravulizumab ou eculizumab de fundo.

As características demográficas e de início do estudo estavam geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento. Os antecedentes médicos de HPN eram semelhantes entre o grupo de tratamento e o grupo de controlo com placebo. A idade média no início do estudo era de 52,8 anos e a maioria dos doentes era do sexo feminino (62,8%). Os níveis médios de hemoglobina no início do estudo eram de 7,75 g/dl [4,81 mmol/l] e as contagens de reticulócitos médias eram de  $239,40 \times 10^9/l$ . Nas 24 semanas antes da primeira dose, 76 doentes (88,4%) tinham recebido transfusões de eritrócitos periféricos/sangue total e o número médio de ocasiões de transfusão foi de 2,6. Os níveis médios de LDH foram de 298,13 U/l e as pontuações médias da Avaliação Funcional da Terapêutica da Doença Crónica – Fadiga (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* – FACIT-Fatigue) foram de 33,24. O estudo recrutou 51 doentes (59,3%) para o ravulizumab e 35 doentes (40,7%) para o eculizumab.

O parâmetro de avaliação primário foi a alteração do nível de Hb desde o início do estudo até à semana 12. Os parâmetros de avaliação secundários foram a proporção de doentes com um aumento da Hb  $\geq 2$  g/dl [1,2 mmol/l] na semana 12 na ausência de transfusões, a proporção de doentes que evitaram transfusões até à semana 12, a alteração nas pontuações da FACIT-Fadiga desde o início do estudo em comparação com a semana 12 e a alteração na contagem absoluta de reticulócitos desde o início do estudo em comparação com a semana 12. Foi considerado que apenas os doentes que não receberam transfusão atingiram o critério “evitar uma transfusão” e não foram ao encontro das diretrizes especificadas no protocolo para transfusões desde o início do estudo e ao longo do período 1 de tratamento de 12 semanas.

A evidência primária da análise da eficácia baseia-se numa análise pré-especificada efetuada quando os primeiros 63 participantes aleatorizados chegaram ao fim (completaram ou descontinuaram) do período 1 de tratamento de 12 semanas. O danicopan enquanto complemento do ravulizumab ou do eculizumab foi superior ao placebo como complemento do ravulizumab ou do eculizumab para o parâmetro de avaliação primário e resultou num aumento estatisticamente significativo da Hb desde o início do estudo até à semana 12. A alteração na média dos MQ da Hb em relação ao início do estudo foi de 2,94 g/dl [1,82 mmol/l] no grupo do danicopan em comparação com 0,50 g/dl [0,31 mmol/l] no grupo do placebo. A diferença entre os grupos de tratamento foi de 2,44 g/dl [1,51 mmol/l] (IC 95%: 1,69 [1,05], 3,20 [1,99]);  $p < 0,0001$ ). O danicopan também atingiu uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com o placebo nos 4 parâmetros de avaliação secundários: proporção de doentes com um aumento da Hb  $\geq 2$  g/dl [1,2 mmol/l] na ausência de transfusão (59,5% vs. 0%; diferença entre tratamentos: 46,9 [IC 95%: 29,2; 64,7];  $p < 0,0001$ ), proporção de doentes que evitaram uma transfusão (83,3% vs. 38,1%; diferença entre tratamentos: 41,7 [IC 95%: 22,7; 60,8];  $p = 0,0004$ ), alteração na pontuação da FACIT-Fadiga (7,97 vs. 1,85; diferença entre tratamentos: 6,12 [IC 95%: 2,33; 9,91];  $p = 0,0021$ ) e alteração na contagem absoluta de reticulócitos (-83,8 vs. 3,5; diferença entre tratamentos: -87,2 [IC 95%: -117,7; -56,7];  $p < 0,0001$ ).

Os resultados suplementares na semana 12 com base em todos os doentes aleatorizados (N = 86) são consistentes com aqueles da análise primária da eficácia (N = 63). O danicopan enquanto complemento do ravulizumab ou do eculizumab foi superior ao placebo como complemento do ravulizumab ou do eculizumab para o parâmetro de avaliação primário e resultou num aumento estatisticamente significativo da Hb desde o início do estudo até à semana 12 (ver Tabela 2 e Figura 1). O danicopan também atingiu uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com o placebo nos 4 parâmetros de avaliação secundários (ver Tabela 2).

Durante o período 1 de tratamento de 12 semanas, aumentou-se gradualmente a dose de 14 em 57 (24,6%) doentes no grupo do danicopan como complemento, de 150 mg para 200 mg, três vezes por dia. Quatro doentes (2 aleatorizados para o danicopan e 2 aleatorizados para o placebo) descontinuaram o tratamento durante o período 1 de tratamento. Não houve nenhuma descontinuação devida a hemólise.

**Tabela 2: Análise dos parâmetros de avaliação primário e secundários na semana 12 (todos os doentes aleatorizados)**

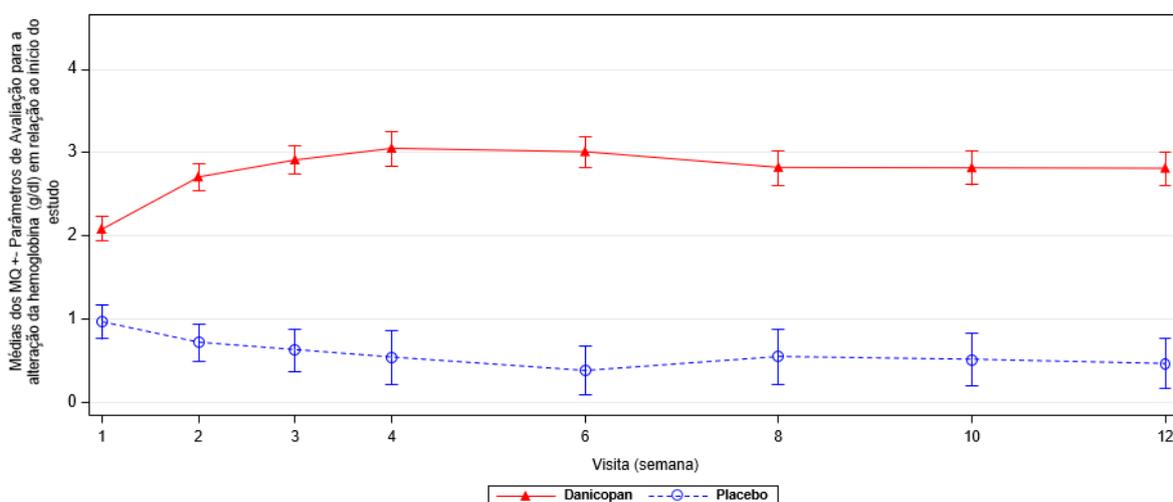
	<b>Danicopan (complemento do ravulizumab ou eculizumab) N = 57</b>	<b>Placebo (complemento do ravulizumab ou eculizumab) N = 29</b>
<b>Alteração no nível de hemoglobina (parâmetro de avaliação primário)</b>		
Alteração média desde o início do estudo até à semana 12 (g/dl [mmol/l])	2,81 [1,74]	0,46 [0,29]
Diferença entre tratamentos* (IC 95%)	2,35 [1,46] (1,63 [1,01]; 3,06 [1,90])	
<b>Proporção de doentes com um aumento da hemoglobina <math>\geq 2</math> g/dl [1,2 mmol/l] na ausência de transfusões</b>		
Na semana 12 (%)	54,4	0
Diferença entre tratamentos** (IC 95%)	47,5 (32,6; 62,4)	
<b>Proporção de doentes que evitaram transfusões</b>		
Ao longo do período de tratamento de 12 semanas (%)	78,9	27,6
Diferença entre tratamentos** (IC 95%)	48,4 (31,8; 64,9)	
<b>Alteração na pontuação da FACIT-Fadiga</b>		
Alteração média desde o início do estudo até à semana 12	8,10	2,38
Diferença entre tratamentos* (IC 95%)	5,72 (2,62; 8,83)	
<b>Alteração na contagem absoluta de reticulócitos</b>		
Alteração média desde o início do estudo até à semana 12 ( $10^9/l$ )	-92,6	-0,9
Diferença entre tratamentos* (IC 95%)	-91,6 (-120,0; -63,3)	

\* Com base no modelo de efeito misto para medidas repetidas.

\*\* A diferença nas taxas e nos IC de 95% associados é calculada utilizando o método de Miettinen e Nurminen ajustado em função dos fatores de estratificação.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; FACIT = Avaliação Funcional da Terapêutica da Doença Crónica (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)

**Figura 1: Alteração média no nível de hemoglobina desde o início do estudo até à semana 12 (todos os doentes aleatorizados)**



Os resultados na semana 24 foram consistentes com aqueles que foram observados na semana 12 e suportam a manutenção do efeito. Entre os 55 doentes com HPN que receberam danicopan durante 24 semanas, a alteração na média dos MQ da Hb, entre o início do estudo e a semana 24, foi de 2,95 g/dl [1,83 mmol/l] (IC 95%: 2,42 [1,50]; 3,48 [2,16]), 69,1% continuaram a evitar transfusões até à semana 24 e 41,8% tiveram um aumento da Hb  $\geq$  2 g/dl [1,2 mmol/l], na ausência de transfusões na semana 24. Estes doentes também tiveram uma melhoria consistente nas pontuações da FACIT-Fadiga, a qual se manteve ao longo das 24 semanas, a alteração média em relação ao início do estudo foi de 6,19 (IC 95%: 4,10; 8,29).

Os resultados da eficácia até à semana 72 são consistentes com os da semana 12 e semana 24 e suportam a durabilidade e manutenção do efeito ao longo do tempo. Em doentes que receberam danicopan durante 72 semanas (N = 16), a alteração média da Hb desde o início do estudo até à semana 72 foi de 2,99 g/dl [1,86 mmol/l].

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Voydeya em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da HPN (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O danicopan é rapidamente absorvido após a administração oral da dose, com o tempo médio observado até à concentração máxima a ocorrer cerca de 3 horas após a administração da dose. A  $C_{max}$  aumentou de uma forma menos do que proporcional à dose ao longo do intervalo de doses de 200 mg a 800 mg, provavelmente devido à absorção limitada pela solubilidade. Quando o danicopan foi administrado com uma refeição com um elevado teor de gordura, a AUC e a  $C_{max}$  foram, aproximadamente, 25% e 93% mais elevados, respetivamente, em comparação com o estado em jejum. O  $T_{max}$  mediano foi comparável quando o danicopan foi administrado no estado pós-prandial ou em jejum com, aproximadamente, 3,0 e 2,5 horas, respetivamente (ver secção 4.2).

O danicopan é altamente permeável e é um substrato *in vitro* da gp-P, mas com uma razão de efluxo baixa. A exposição oral do danicopan não parece ser afetada pelo efluxo da gp-P no trato gastrointestinal. O danicopan não é um substrato da BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3.

## Distribuição

O danicopan tem uma elevada ligação às proteínas do plasma humano (91,5% a 94,3%) e distribui-se principalmente no plasma, com uma razão média da  $AUC_{0-\infty}$  de sangue total para plasma de 0,545. As concentrações plasmáticas do danicopan parecem entrar em declínio de forma bifásica após a  $T_{max}$ . O volume de distribuição aparente oral estimado para uma pessoa de 75 kg, utilizando um modelo de farmacocinética da população, foi de 168 l para o  $V_c/F$  e de 234 l para o  $V_p/F$  (402 l total), o que sugere uma distribuição moderada do danicopan nos tecidos periféricos.

## Biotransformação

O danicopan é extensivamente metabolizado (96%) após a administração oral da dose por oxidação, redução e hidrólise, sendo a hidrólise de amidas identificada como a principal via de eliminação. O metabolismo por mecanismos mediados pelo CYP é mínimo.

## Eliminação

Após a administração oral, a principal via de eliminação é através das fezes (aproximadamente 69% da dose administrada, em comparação com, aproximadamente, 25% da dose administrada encontrada na urina). Na análise da farmacocinética (PK) da população em doentes com HPN, com HEV clinicamente significativa, o  $t_{1/2}$  tem um valor médio estimado de 7,91 horas.

## Populações especiais

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do danicopan com base no sexo, idade ou raça tendo em consideração a avaliação da PK da população.

### *Compromisso renal*

Após a administração oral de 200 mg de danicopan em indivíduos com compromisso renal grave ( $TFGe < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a extensão da exposição de danicopan (AUC) aumentou, aproximadamente, 50% em comparação com indivíduos com uma função renal normal. A excreção renal não é a principal via de eliminação do danicopan do organismo, mesmo em indivíduos com uma função renal normal (ver secção 4.2).

### *Compromisso hepático*

Não se observou uma diferença significativa na exposição do danicopan em indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) em comparação com indivíduos com uma função hepática normal (ver secção 4.2). Não foram conduzidos estudos em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

No estudo de toxicidade de 6 meses em ratos (espécie não farmacologicamente sensível ao danicopan), observaram-se hipertrofia do fígado, tiroide e suprarrenais com a dose de 1000 mg/kg/dia (~26 vezes acima da exposição humana com 200 mg três vezes por dia, com base na AUC).

No estudo de toxicidade de 9 meses em cães, a dose de 150 mg/kg/dia não foi tolerada. Foram observados efeitos a nível de órgão-alvo no fígado, consistentes com colestase hepatobiliar, e incluíram hipertrofia/hiperplasia do ducto biliar e acumulação de pigmento nas células de *Kupffer* e nos hepatócitos, consistente com pigmento biliar. Os aumentos da AST, ALT, ALP, GGT e TBIL correlacionaram-se com achados histológicos no fígado. Observou-se hipertrofia/hiperplasia do ducto biliar nos machos com doses superiores ou iguais a 75 mg/kg/dia (~5 vezes acima da exposição humana com 200 mg três vezes por dia, com base na AUC). Contudo, os achados com a dose de 75 mg/kg/dia foram menores em termos de gravidade e amplitude e não foram correlacionados com achados a nível de patologia clínica.

## Genotoxicidade/carcinogenicidade

O danicopan não foi genotóxico no ensaio de mutação bacteriana reversa de Ames, no ensaio do micronúcleo em linfócitos de sangue periférico humano *in vitro* ou no ensaio do micronúcleo em ratos *in vivo*.

O danicopan não foi carcinogénico no estudo de carcinogenicidade de 6 meses em ratinhos TgRasH2 e no estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos. Contudo, no estudo em ratos, observou-se uma maior incidência de neoplasias do epitélio do endométrio com a dose mais elevada de 500 mg/kg/dia, em comparação com os animais de controlo, embora a estirpe de ratos possa ter uma elevada incidência de fundo de carcinomas do endométrio. Desconhece-se a relevância clínica deste achado.

## Toxicidade reprodutiva/Toxicidade do desenvolvimento

No estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário precoce em coelhos, observou um desempenho reprodutivo reduzido nos machos e nas fêmeas com 500 mg/kg/dia, uma dose associada a uma má tolerabilidade. O NOAEL para a toxicidade reprodutora nos machos e fêmeas foi considerado como sendo de 250 mg/kg/dia (7,2 e 8,8 vezes acima da exposição humana).

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em coelhos, nos machos F1, observou-se uma diminuição (19%, 20% e 18%) na concentração de esperma na cauda do epidídimo em relação aos controlos em todos os grupos de dose (50, 125 e 250 mg/kg/dia, respetivamente), sendo estatisticamente significativo apenas nos grupos de dose baixa e média. Isto não teve impacto na capacidade reprodutora da geração F1.

Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário precoce e no desenvolvimento fetal em coelhos até exposições maternas médias sistémicas ~20 vezes superiores à exposição no ser humano ou durante o desenvolvimento pós-natal. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrio-fetal nos ratos, com exposições maternas até ~30 vezes superiores à exposição no ser humano com 200 mg três vezes por dia.

## Excreção no leite

O danicopan foi excretado no leite de coelhos lactantes após a administração oral, desde o dia 4 até ao dia 10 de aleitamento, com concentrações no leite de, aproximadamente, 5 e 3,5 vezes superiores em comparação com as concentrações plasmáticas maternas de 50 e 250 mg/kg/dia, respetivamente.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Laurilsulfato de sódio

Estearato de magnésio  
Sílica hidrofóbica coloidal  
Acetato succinato de hipromelose

#### Película de revestimento

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 4000  
Talco

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

30 meses em frasco de polietileno de alta densidade (PEAD)  
Após a primeira abertura do frasco: 48 dias

2 anos em blisters de cloreto de polivinil (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / PVC

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### Frasco

Frascos de PEAD contendo 90 comprimidos revestidos por película com excicante e com fecho resistente à abertura por crianças. Cada embalagem contém 180 comprimidos revestidos por película.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- Embalagens contendo 1 frasco de 90 comprimidos revestidos por película de 50 mg e 1 frasco de 90 comprimidos revestidos por película de 100 mg.
- Embalagens contendo 2 frascos de 90 comprimidos revestidos por película de 100 mg.

### Blister

PVC/PCTFE/PVC blister. Cada embalagem contém 168 comprimidos revestidos por película.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- Embalagem contendo 4 carteiras com blister (resistente à abertura por crianças), cada uma contendo 21 comprimidos revestidos por película de 50 mg e 21 comprimidos revestidos por película de 100 mg.
- Embalagem contendo 4 carteiras com blister (resistente à abertura por crianças), cada uma contendo 42 comprimidos revestidos por película de 100 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Alexion Europe SAS  
103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret  
FRANÇA

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1792/001  
EU/1/24/1792/002  
EU/1/24/1792/003  
EU/1/24/1792/004

**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 liberação do lote

Alexion Pharma International Operations Limited  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15  
D15 R925  
Irlanda

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **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****EMBALAGEM EXTERIOR PARA OS COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 50 MG E 100 MG (BLISTER)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película  
Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan

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

Cada comprimido revestido por película de 50 mg contém 50 mg de danicopan.  
Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 100 mg de danicopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

4 carteiras com blister, cada uma contendo 21 comprimidos de 50 mg e 21 comprimidos de 100 mg  
Para uma dose de 150 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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**

VAL

**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**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
França

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

EU/1/24/1792/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Voydeya 50 mg  
Voydeya 100 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****CARTEIRA BLISTER PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 50 MG E 100 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película  
Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan

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

Cada comprimido revestido por película de 50 mg contém 50 mg de danicopan.  
Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 100 mg de danicopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

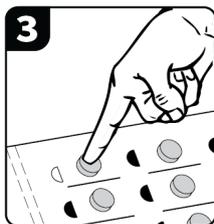
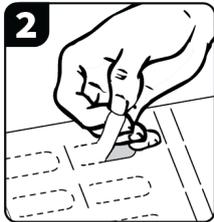
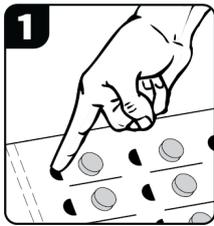
Contém lactose mono-hidratada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

21 comprimidos revestidos por película de 50 mg e 21 comprimidos revestidos por película de 100 mg  
Para uma dose de 150 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral



**PRESSONAR:** Pressione através do semicírculo preto.

**DESCOLAR:** Vire o cartão ao contrário e descole a aba de modo a expor a película de alumínio.

**REMOVER:** Faça pressão sobre o blister de plástico para remover os comprimidos.

Dia 1

Dia 2

Dia 3

Dia 4

Dia 5

Dia 6

Dia 7

Dose 1

Dose 2

Dose 3

**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**

VAL

**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**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
França

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

EU/1/24/1792/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película  
Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Alexion Europe SAS

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 MG (BLISTER)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película danicopan

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

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de danicopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

4 carteiras com blister, cada uma contendo 42 comprimidos de 100 mg

Para uma dose de 200 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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**

VAL

**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**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
França

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

EU/1/24/1792/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Voydeya 100 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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

### CARTEIRA BLISTER PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 MG

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan

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

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de danicopan.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

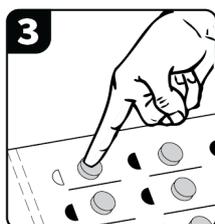
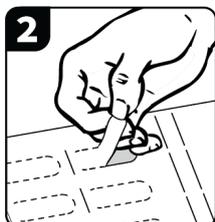
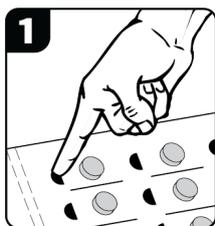
Contém lactose mono-hidratada.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

42 comprimidos revestidos por película  
Para uma dose de 200 mg

#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral



**PRESSIONAR:** Pressione através do semicírculo preto.

DESCOLAR: Vire o cartão ao contrário e descole a aba de modo a expor a película de alumínio.  
REMOVER: Faça pressão sobre o blister de plástico para remover os comprimidos.

Dia 1  
Dia 2  
Dia 3  
Dia 4  
Dia 5  
Dia 6  
Dia 7

Dose 1  
Dose 2  
Dose 3

**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**

VAL

**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**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
França

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

EU/1/24/1792/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

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

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Alexion Europe SAS

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 50 MG E 100 MG (FRASCO)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película  
Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan

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

Cada comprimido revestido por película de 50 mg contém 50 mg de danicopan.  
Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 100 mg de danicopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

1 frasco com 90 comprimidos de 50 mg e 1 frasco com 90 comprimidos de 100 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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**

Não engolir o excipiente.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira abertura do frasco, utilizar no período de 48 dias.

**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**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
França

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

EU/1/24/1792/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Voydeya 50 mg  
Voydeya 100 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 EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 50 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

90 comprimidos

**6. OUTROS**

Contém lactose mono-hidratada.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 MG**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película  
danicopan  
Via oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

90 comprimidos

**6. OUTROS**

Contém lactose mono-hidratada.

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR PARA COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 100 MG (FRASCO)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película danicopan

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

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de danicopan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
2 frascos com 90 comprimidos de 100 mg

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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**

Não engolir o excipiente.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL  
Após a primeira abertura do frasco, utilizar no período de 48 dias.

**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**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
França

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

EU/1/24/1792/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Voydeya 100 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

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película danicopan

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

#### **1. O que é Voydeya e para que é utilizado**

##### **O que é Voydeya**

Voydeya contém a substância ativa danicopan. O danicopan bloqueia uma proteína chamada fator D, que faz parte de um sistema de defesa do corpo chamado “sistema complemento”. Ao bloquear o fator D, o danicopan impede o sistema complemento de instruir o sistema imunitário do seu corpo para destruir os seus glóbulos vermelhos (hemólise).

##### **Para que é utilizado Voydeya**

Voydeya é utilizado para tratar doentes adultos com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), que estão a ser tratados com outro tipo de medicamento para a HPN, chamado inibidor do C5 (ravulizumab ou eculizumab) e que têm anemia hemolítica residual (contagem baixa de glóbulos vermelhos devido à sua destruição pelo sistema imunitário do organismo). Voydeya ser-lhe-á dado para além do ravulizumab ou eculizumab.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Voydeya**

##### **Não tome Voydeya**

- se tem alergia ao danicopan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não foi vacinado contra a infeção meningocócica.
- se tem uma infeção meningocócica.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

## **Infeções graves**

Antes de iniciar Voydeya, informe o seu médico se tiver alguma infeção.

### Infeções meningocócicas

Dado que o medicamento está direcionado ao sistema complemento, que é uma parte das defesas do corpo contra as infeções, a utilização deste medicamento poderá aumentar o seu risco de contrair uma infeção meningocócica causada por *Neisseria meningitidis*. Estas são infeções graves que afetam o revestimento do cérebro, podem causar inflamação do cérebro (encefalite) e que podem espalhar-se pelo corpo todo e pelo sangue (sépsis).

Fale com o seu médico antes de começar a tomar este medicamento para se assegurar que as suas vacinas estão atualizadas contra a *Neisseria meningitidis*, pelo menos, 2 semanas antes de iniciar a terapêutica. Se não puder ser vacinado com 2 semanas de antecedência, o seu médico irá prescrever antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas depois de ter sido vacinado. Se já recebeu estas vacinas no passado, poderá, mesmo assim, necessitar de vacinações adicionais (dose de reforço) antes de iniciar Voydeya. Deverá também estar ciente de que a vacinação poderá nem sempre prevenir este tipo de infeção.

A seguir seguem-se os sintomas de uma infeção meningocócica. Se tiver qualquer um destes sintomas, deve informar o seu médico imediatamente:

- dores de cabeça com náuseas (enjoo) ou vômitos
- dores de cabeça e febre
- dores de cabeça com rigidez no pescoço ou rigidez nas costas
- febre
- febre e erupção na pele
- confusão
- dores musculares com sintomas tipo gripe
- olhos sensíveis à luz

### Tratamento para a infeção meningocócica enquanto estiver a viajar

Se estiver a viajar numa região onde não consegue entrar em contacto com o seu médico ou onde estará temporariamente impossibilitado de receber tratamento médico, o seu médico poderá receitar-lhe um antibiótico contra a *Neisseria meningitidis* para levar consigo. Se tiver qualquer um dos sintomas descritos acima, deverá tomar o regime de antibiótico, conforme receitado. Deverá ter em mente, que ainda assim, deverá consultar um médico assim que possível, mesmo se se sentir melhor depois de ter tomado o antibiótico.

### Outras infeções graves

De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico poderá considerar que precisa de medidas suplementares para prevenir quaisquer outras infeções.

### **Problemas renais**

Fale com o seu médico se tiver problemas renais graves. O seu médico poderá rever a sua dose e monitorizá-lo durante o tratamento com Voydeya devido ao nível mais elevado de danicopan no sangue.

### **Baixo peso corporal**

Fale com o seu médico se tiver um peso corporal baixo inferior a 60 kg, o seu médico poderá monitorizá-lo durante o tratamento com Voydeya devido ao nível mais elevado de danicopan no sangue.

### **Análises ao sangue**

Este medicamento poderá aumentar a quantidade de algumas enzimas do fígado no seu sangue. O seu médico irá fazer-lhe algumas análises ao sangue para verificar a função do seu fígado antes de iniciar o seu tratamento. Vodeya não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre este medicamento a crianças com menos de 18 anos de idade uma vez que não estão disponíveis dados sobre a sua segurança e eficácia neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Voydeya**

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

Em particular, deve informar o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos, para que o seu médico possa decidir se o seu tratamento tem de ser alterado:

- Dabigatrano e edoxabano, medicamentos para prevenir coágulos de sangue
- Digoxina, um medicamento para tratar o batimento cardíaco irregular
- Fexofenadina, um medicamento para tratar sintomas de alergia
- Tacrolímus, um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário
- Rosuvastatina, um medicamento utilizado para baixar os níveis de colesterol no sangue
- Sulfassalazina, um medicamento utilizado para tratar a doença inflamatória intestinal ou a artrite reumatoide.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Desconhecem-se os efeitos do medicamento no feto. Como medida de precaução, não deve tomar Voydeya se estiver grávida.

Este medicamento poderá passar para o leite materno. Não utilize Voydeya durante a amamentação. A amamentação não deverá ser iniciada até 3 dias depois de ter parado de tomar Voydeya.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

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

### **Voydeya contém lactose mono-hidratada**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **Voydeya contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Voydeya**

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

### **Que quantidade tomar**

A dose inicial recomendada de Voydeya é de 150 mg, três vezes por dia, com um intervalo de, aproximadamente, 8 horas (mais ou menos 2 horas). O seu médico poderá decidir aumentar a dose para 200 mg, três vezes por dia, conforme a sua resposta ao tratamento.

Se tiver doença renal grave, a dose inicial recomendada de Voydeya é de 100 mg, três vezes por dia, com um intervalo de, aproximadamente, 8 horas (mais ou menos 2 horas). O seu médico poderá decidir aumentar a dose para 150 mg, três vezes por dia, conforme a sua resposta ao tratamento.

Dependendo da dose prescrita, o número de comprimidos por dose é o seguinte:

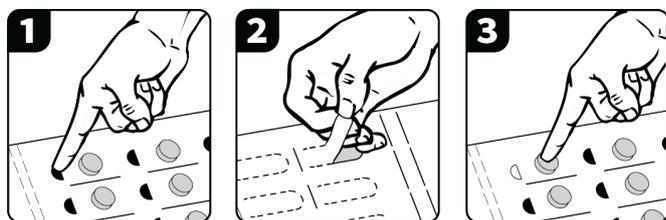
- 100 mg: um comprimido de 100 mg
- 150 mg: um comprimido de 50 mg e um comprimido de 100 mg
- 200 mg: dois comprimidos de 100 mg

### **Tomar este medicamento**

Deve tomar os seus comprimidos com alimentos (refeição ou lanche).

Se lhe foi dado Voydeya numa embalagem blister, siga estas instruções para retirar os comprimidos da embalagem:

1. Pressione através do semicírculo preto.
2. Vire o cartão ao contrário e descole a aba para expor a película de alumínio.
3. Pressione o blister de plástico para remover os comprimidos.



### **Se tomar mais Voydeya do que deveria**

Se tiver tomado mais Voydeya do que deveria, contacte o seu médico imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo para que possa descrever com facilidade aquilo que tomou.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Voydeya**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que possível. Se estiver quase na altura de tomar a sua dose seguinte, não tome a dose esquecida. Depois tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Voydeya**

Não pare o tratamento com Voydeya a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Se parar de tomar este medicamento, os sintomas de anemia hemolítica residual poderão voltar. Se tiver de parar de tomar este medicamento, o seu médico irá reduzir a dose gradualmente.

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.

### **Efeitos indesejáveis graves**

Se tiver quaisquer sintomas de infeção meningocócica (ver secção 2 - Sintomas de infeção meningocócica), deve informar o seu médico imediatamente:

- dores de cabeça com náuseas (enjoo) ou vômitos
- dores de cabeça e febre
- dores de cabeça com rigidez do pescoço ou rigidez das costas
- febre

- febre e erupção na pele
- confusão
- dores musculares com sintomas tipo gripe
- olhos sensíveis à luz

### **Outros efeitos indesejáveis**

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Febre ou temperatura elevada (pirexia)
- Dores de cabeça
- Análises ao sangue que mostram níveis elevados das enzimas do fígado
- Dor nos braços e nas pernas (dor nas extremidades)

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Vômitos
- Tensão arterial alta

### **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 Voydeya**

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 no frasco ou na carteira blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Após a primeira abertura do frasco, utilizar o medicamento no período de 48 dias.

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 Voydeya**

A substância ativa é o danicopan. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg ou 100 mg danicopan.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, sílica hidrofóbica coloidal, acetato succinato de hipromelose. Ver secção 2 Voydeya contém lactose mono-hidratada e sódio.
- Película de revestimento: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 4000, talco.

### **Qual o aspeto de Voydeya e conteúdo da embalagem**

Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, redondos, brancos a esbranquiçados, com “DCN” impresso acima de “50” num lado e lisos no outro. Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, redondos, brancos a esbranquiçados, com “DCN” impresso acima de “100” num lado e lisos no outro.

Os comprimidos podem ser fornecidos num frasco ou numa embalagem blister.

#### **Frasco**

- Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película + 100 mg comprimidos revestidos por película: cada embalagem contém 180 comprimidos (1 frasco de 90 comprimidos de 50 mg e 1 frasco de 90 comprimidos de 100 mg).
- Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película: cada embalagem contém 180 comprimidos (2 frascos de 90 comprimidos de 100 mg).

#### **Blister**

- Voydeya 50 mg comprimidos revestidos por película + 100 mg comprimidos revestidos por película: cada embalagem contém 168 comprimidos (4 carteiras blister cada uma contendo 21 comprimidos de 50 mg e 21 comprimidos de 100 mg).
- Voydeya 100 mg comprimidos revestidos por película: cada embalagem contém 168 comprimidos (4 carteiras blister cada uma contendo 42 comprimidos de 100 mg).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
França

#### **Fabricante**

Alexion Pharma International Operations Limited  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15  
D15 R925  
Irlanda

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tlf: +46 0 8 557 727 50

#### **Malta**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

#### **Deutschland**

Alexion Pharma Germany GmbH  
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

#### **Nederland**

Alexion Pharma Netherlands B.V.  
Tel: +32 (0)2 548 36 67

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

Alexion Pharma Spain, S.L.  
Tel: +34 93 272 30 05

**France**

Alexion Pharma France SAS  
Tél: +33 1 47 32 36 21

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Ísland**

Alexion Pharma Nordics AB  
Sími: +46 0 8 557 727 50

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Alexion Europe SAS  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Norge**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

**Österreich**

Alexion Pharma Austria GmbH  
Tel: +41 44 457 40 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal  
Tel: +34 93 272 30 05

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

Alexion Pharma Nordics AB  
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

**Sverige**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tel: +46 0 8 557 727 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alexion Europe SAS  
Tel: +44 (0) 800 028 4394

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/> Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.