

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Veozą 45 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 45 mg fezolinetantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Okrągłe, jasnoczerwone tabletki (o średnicy około 7 mm × 3 mm grubości), z wytłoczonymi po tej samej stronie logo firmy oraz liczbą „645”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Veozą jest wskazany do leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. vasomotor symptoms, VMS) związanych z menopauzą (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 45 mg raz na dobę.

Należy okresowo oceniać korzyści z długoterminowego leczenia, ponieważ czas trwania VMS może różnić się zależnie od pacjentki.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Veozą lub nieprzyjęcia jej o zwykłej porze pominiętą dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe, chyba że do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 12 godzin. Należy powrócić do zaleconego dawkowania kolejnego dnia.

Osoby w podeszłym wieku

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fezolinetantu u kobiet rozpoczynających leczenie produktem leczniczym Veozą w wieku powyżej 65 lat. Nie można określić zalecanej dawki dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u osób z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (łagodnymi) (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Veoza u osób z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy B (umiarkowanymi) lub C (ciężkimi) w skali Childa-Pugha. Fezolinetant nie był badany u osób z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy C (ciężkimi) w skali Childa-Pugha (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u osób z łagodnymi (eGFR od 60 do mniej niż 90 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi (eGFR od 30 do mniej niż 60 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Veoza u osób z ciężkimi (eGFR mniej niż 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. Fezolinetant nie był badany u osób ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR mniej niż 15 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecany do stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Veoza u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu umiarkowanych do ciężkich VMS związanych z menopauzą.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Veoza należy przyjmować doustnie raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku, popijając płynami. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich łamać, kruszyć ani żuć, ponieważ nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania w takich warunkach.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP1A2 (patrz punkt 4.5).
- Stwierdzona lub podejrzana ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badanie/konsultacja medyczna

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Veoza należy przeprowadzić dokładne rozpoznanie i pełny wywiad medyczny (w tym wywiad rodzinny). W trakcie leczenia należy przeprowadzać okresowe kontrole zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Choroba wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Veoza u osób z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy B (umiarkowanymi) lub C (ciężkimi) w skali Childa-Pugha. Kobiety z czynną chorobą wątroby lub przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy B (umiarkowanymi) lub C (ciężkimi) w skali Childa-Pugha nie były włączone do badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fezolinetantu (patrz punkt 4.2) i informacji tych nie można ekstrapolować w wiarygodny sposób. Farmakokinetykę fezolinetantu badano u kobiet z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy A (łagodnymi) lub B (umiarkowanymi) w skali Childa-Pugha (patrz punkt 5.2).

Polekowe uszkodzenie wątroby (ang. drug-induced liver injury, DILI)

U kobiet leczonych fezolinetantem stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy oraz aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy co najmniej 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN), w tym ciężkie przypadki ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej oraz objawami podmiotowymi sugerującymi uszkodzenie wątroby.

Zwiększone wyniki badań czynnościowych wątroby oraz objawy podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby były na ogół przemijające i ustępowały po przerwaniu terapii. Przed rozpoczęciem leczenia fezolinetantem należy wykonać badania czynnościowe wątroby. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli aktywność AlAT lub AspAT jest $\geq 2 \times$ GGN lub jeśli stężenie bilirubiny całkowitej jest zwiększone (np. $\geq 2 \times$ GGN). Badania czynnościowe wątroby należy wykonywać co miesiąc podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia, a następnie zgodnie z oceną kliniczną. Badania czynnościowe wątroby należy również wykonać, jeśli wystąpią objawy podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby.

Leczenie należy przerwać w następujących sytuacjach:

- zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 3 \times$ GGN ze: stężeniem bilirubiny całkowitej $> 2 \times$ GGN LUB występującymi objawami podmiotowymi uszkodzenia wątroby.
- zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 5 \times$ GGN.

Monitorowanie czynności wątroby należy kontynuować do czasu powrotu wyników do normy.

Należy poinformować pacjentki o przedmiotowych i podmiotowych objawach uszkodzenia wątroby oraz zalecić im niezwłoczne skontaktowanie się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.

Stwierdzony lub wcześniejszy rak piersi bądź nowotwory złośliwe zależne od estrogenów

Do badań klinicznych nie włączono kobiet poddawanych leczeniu onkologicznemu (np. chemoterapii, radioterapii, terapii antyhormonalnej) z powodu raka piersi lub innych nowotworów złośliwych zależnych od estrogenów. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Veoza w tej grupie pacjentek, ponieważ nie są znane bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność.

Do badań klinicznych nie włączono kobiet, które w przeszłości chorowały na raka piersi lub inne nowotwory złośliwe zależne od estrogenów i nie stosowały już żadnego leczenia onkologicznego. Decyzję o leczeniu tych kobiet produktem leczniczym Veoza należy podjąć po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdej z nich.

Jednoczesne stosowanie hormonalnej terapii zastępczej estrogenami (z wyjątkiem miejscowych produktów dopochwowych)

Nie badano jednoczesnego stosowania fezolinetantu i hormonalnej terapii zastępczej estrogenami i dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Drgawki lub inne zaburzenia drgawkowe

Nie badano stosowania fezolinetantu u kobiet z drgawkami lub innymi zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Nie odnotowano przypadków drgawek lub innych zaburzeń drgawkowych w trakcie badań klinicznych. Decyzję o leczeniu tych kobiet produktem leczniczym Veoza należy podjąć po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdej z nich.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na fezolinetant

Inhibitory CYP1A2

Fezolinetant jest metabolizowany głównie przez CYP1A2 i w mniejszym stopniu przez CYP2C9 oraz CYP2C19. Jednoczesne stosowanie fezolinetantu z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol, meksyletyna, enoksacyna, fluwoksamina) zwiększało wartości C_{max} oraz AUC fezolinetantu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP1A2 z produktem leczniczym Veoza jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie z fluwoksaminą, silnym inhibitorem CYP1A2, powodowało ogólne 1,8-krotne

zwiększenie wartości C_{max} fezolinetantu oraz 9,4-krotne zwiększenie wartości AUC; nie zaobserwowano zmiany wartości t_{max} . Biorąc pod uwagę duży wpływ silnego inhibitora CYP1A2 i wspomagające modelowanie, oczekuje się, że zwiększenie stężenia fezolinetantu będzie budziło obawy kliniczne również po jednoczesnym stosowaniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (patrz punkt 4.3). Nie przewidywano jednak, że zwiększenie narażenia na fezolinetant będzie istotne klinicznie po jednoczesnym stosowaniu ze słabymi inhibitorami CYP1A2.

Induktory CYP1A2

Dane pochodzące z badań in vivo

Palenie (umiarkowany induktor CYP1A2) zmniejszało wartość C_{max} fezolinetantu do wartości, przy której stosunek średnich geometrycznych obliczonych metodą najmniejszych kwadratów wynosi 71,74%, podczas gdy wartość AUC zmniejszyła się do wartości, przy której stosunek średnich geometrycznych obliczonych metodą najmniejszych kwadratów wynosi 48,29%. Dane dotyczące skuteczności nie wskazują na istotne różnice między osobami palącymi i osobami, które nie palą. Nie zaleca się dostosowania dawki u palaczy.

Transportery

Dane pochodzące z badań in vitro

Fezolinetant nie jest substratem glikoproteiny P (P-gp). Główny metabolit ES259564 jest substratem P-gp.

Wpływ fezolinetantu na inne produkty lecznicze

Enzymy cytochromu P450 (CYP)

Dane pochodzące z badań in vitro

Fezolinetant i ES259564 nie są inhibitorami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP3A4. Fezolinetant i ES259564 nie są induktorami CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP3A4.

Transportery

Dane pochodzące z badań in vitro

Fezolinetant i ES259564 nie są inhibitorami P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 i MATE2-K ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$). Fezolinetant hamował OAT1 oraz OAT3 z wartościami IC_{50} odpowiednio $18,9 \mu\text{mol/l}$ ($30 \times C_{max,u}$) oraz $27,5 \mu\text{mol/l}$ ($44 \times C_{max,u}$). ES259564 nie hamował OAT1 oraz OAT3 ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Veoza jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). W przypadku zajścia w ciążę w trakcie stosowania produktu leczniczego Veoza, leczenie należy natychmiast odstawić.

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fezolinetantu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym w okresie perimenopauzalnym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. W tej grupie zalecane są niehormonalne środki antykoncepcyjne.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Veoza nie jest wskazany w okresie karmienia piersią.

Nie wiadomo, czy fezolinetant i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie fezolinetantu i (lub) jego metabolitów do mleka zwierząt (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy

przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Veoza biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fezolinetantu na płodność u ludzi. W badaniach płodności u samic szczurów fezolinetant nie wpływał na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fezolinetant nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem fezolinetantu w dawce 45 mg były: biegunka (3,2%) i bezsenność (3,0%).

W całej badanej populacji nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych występujących z częstością większą niż 1%. Podczas stosowania fezolinetantu w dawce 45 mg zgłoszono cztery ciężkie działania niepożądane. Najcięższym działaniem niepożądanym był gruczolakorak endometrium (0,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia fezolinetantem w dawce 45 mg były: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (0,3%) oraz bezsenność (0,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania fezolinetantu badano u 2 203 kobiet z VMS związanymi z menopauzą, otrzymujących fezolinetant raz na dobę w badaniach klinicznych 3. fazy.

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych są wymienione poniżej według kategorii częstości występowania w każdej klasie układów i narządów. Kategorie częstości są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); i częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane fezolinetantu w dawce 45 mg

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, ból w jamie brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
	Nieznaną	Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)*

* Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności ALAT / zwiększenie aktywności AspAT / DILI

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie przypadki zwiększenia aktywności ALAT i (lub) AspAT ($> 10 \times$ GGN) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny i (lub) aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP). W niektórych przypadkach zwiększone wyniki badań czynnościowych wątroby były związane z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami sugerującymi uszkodzenie wątroby, takimi jak zmęczenie, świąd, żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, jasno zabarwione stolce, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt i (lub) ból w jamie brzusznej (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> .

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych kobiet badano dawki fezolinetantu do 900 mg. Przy dawce 900 mg obserwowano ból głowy, nudności i parestezje.

W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentki oraz rozważyć leczenie wspomagające w zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki ginekologiczne, inne leki ginekologiczne, kod ATC: G02CX06.

Mechanizm działania

Fezolinetant jest niehormonalnym, selektywnym antagonistą receptora neurokininy 3 (NK3). Blokuję wiązanie neurokininy B (NKB) na neuronie kisspeptyny/neurokininy B/dynorfiny (KNDy), co jak się postuluje przywraca równowagę aktywności neuronalnej KNDy w ośrodku termoregulacyjnym podwzgórza.

Działanie farmakodynamiczne

U kobiet po menopauzie leczonych fezolinetantem obserwowano przejściowe zmniejszenie stężenia hormonu luteinizującego (ang. luteinizing hormone, LH). U kobiet po menopauzie nie zaobserwowano wyraźnych trendów ani istotnych klinicznie zmian w oznaczeniu hormonów płciowych (hormonu folikulotropowego (ang. follicle-stimulating hormone, FSH), testosteronu, estrogenu i siarczanu dehydroepiandrosteronu).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność: wpływ na VMS

Wpływ fezolinetantu badano u kobiet po menopauzie, u których występowały umiarkowane do ciężkich VMS, w trakcie dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, zaprojektowanych w taki sam sposób badań 3. fazy trwających 12 tygodni, po których następował 40-tygodniowy okres leczenia przedłużonego (SKYLIGHT 1 — 2693-CL-0301 oraz SKYLIGHT 2 — 2693-CL-0302). Do badań włączono kobiety, u których występowało średnio co najmniej 7 umiarkowanych lub ciężkich VMS na dobę.

Badana populacja obejmowała kobiety po menopauzie, u których stwierdzono brak miesiączki przez ≥ 12 kolejnych miesięcy (70,1%) lub brak miesiączki przez ≥ 6 miesięcy z FSH > 40 j.m./l (4,1%) lub u których wykonano obustronne wycięcie jajników ≥ 6 tygodni przed wizytą przesiewową (16,1%).

Badana populacja obejmowała kobiety po menopauzie z jedną lub więcej następującymi cechami: wcześniejsze stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) (19,9%), wcześniejsze wycięcie jajnika (21,6%) lub wcześniejsza histerektomia (32,1%).

W badaniach łącznie 1 022 kobiety po menopauzie (81% rasy białej, 17% rasy czarnej, 1% rasy azjatyckiej, 24% rasy latynoskiej w wieku ≥ 40 lat oraz ≤ 65 lat ze średnią wieku 54 lat) randomizowano i stratyfikowano według statusu palenia (17% kobiet palących).

4 równoważne pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności w obu badaniach obejmowały zmianę częstości i ciężkości VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego od wartości początkowej do tygodnia 4. i 12. zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA). Każde badanie wykazało istotne statystycznie i znaczące klinicznie (≥ 2 uderzenia gorąca w ciągu 24 godzin) zmniejszenie VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w stosunku do wartości początkowej do tygodnia 4. i 12. w przypadku fezolinetantu w dawce 45 mg w porównaniu do placebo. Dane z badań wykazały istotne statystycznie zmniejszenie ciężkości VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w stosunku do wartości początkowej do tygodnia 4. i 12. w przypadku fezolinetantu w dawce 45 mg w porównaniu do placebo.

Wyniki równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących zmiany od wartości początkowej do tygodnia 4. i 12. w zakresie średniej częstości VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu 24 godzin uzyskane w badaniach SKYLIGHT 1 i 2 oraz zbiorczą analizę danych z badań przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Średnia wartość początkowa oraz zmiana od wartości początkowej do tygodnia 4. i 12. dla średniej częstości VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na 24 godziny

Parametr	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Zbiorcza analiza danych z badań (SKYLIGHT 1 i 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)
Wartość początkowa						
Średnia (SD)	10,44 (3,92)	10,51 (3,79)	11,79 (8,26)	11,59 (5,02)	11,10 (6,45)	11,04 (4,46)
Zmiana od wartości początkowej do tygodnia 4.						
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-5,39 (0,30)	-3,32 (0,29)	-6,26 (0,33)	-3,72 (0,33)	-5,79 (0,23)	-3,51 (0,22)
Średnie zmniejszenie % ²	50,63%	30,46%	55,16%	33,60%	52,84%	31,96%
Różnica w stosunku do placebo (SE)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
Wartość p	$< 0,001^1$	--	$< 0,001^1$	--	$< 0,001$	--

Parametr	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Zbiorcza analiza danych z badań (SKYLIGHT 1 i 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)
Zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12.						
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-6,44 (0,31)	-3,90 (0,31)	-7,50 (0,39)	-4,97 (0,39)	-6,94 (0,25)	-4,43 (0,25)
Średnie zmniejszenie % ²	61,35%	34,97%	64,27%	45,35%	62,80%	40,18%
Różnica w stosunku do placebo (SE)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
Wartość p	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Statystycznie istotna większa wartość w porównaniu do placebo dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).

Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów: średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów oszacowana w przypadku analizy kowariancji powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym; SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy.

² Średnie zmniejszenie % to statystyka opisowa i nie pochodzi z modelu mieszanego.

Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego zmiany od wartości początkowej do tygodnia 4. i 12. w zakresie średniej ciężkości VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu 24 godzin uzyskane w badaniach SKYLIGHT 1 i 2 oraz zbiorczą analizę danych z badań przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Średnia wartość początkowa oraz zmiana od wartości początkowej do tygodnia 4. i 12. dla średniej ciężkości VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na 24 godziny

Parametr	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Zbiorcza analiza danych z badań (SKYLIGHT 1 i 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)
Wartość początkowa						
Średnia (SD)	2,40 (0,35)	2,43 (0,35)	2,41 (0,34)	2,41 (0,32)	2,40 (0,35)	2,42 (0,34)
Zmiana od wartości początkowej do tygodnia 4.						
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,46 (0,04)	-0,27 (0,04)	-0,61 (0,05)	-0,32 (0,05)	-0,53 (0,03)	-0,30 (0,03)
Różnica w stosunku do placebo (SE)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
Wartość p	0,002 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12.						
Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,57 (0,05)	-0,37 (0,05)	-0,77 (0,06)	-0,48 (0,06)	-0,67 (0,04)	-0,42 (0,04)
Różnica w stosunku do placebo (SE)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
Wartość p	0,007 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Statystycznie istotna większa wartość w porównaniu do placebo dla poziomu istotności 0,05, z korektą

uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).

Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów: średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów oszacowana w przypadku analizy kowariancji powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym; SD: odchylenie standardowe; SE: błąd standardowy.

Bezpieczeństwo stosowania: bezpieczeństwo endometrium

W analizie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z długoterminowej obserwacji (SKYLIGHT 1, 2 i 4) bezpieczeństwo stosowania fezolinetantu w dawce 45 mg dla endometrium oceniano za pomocą przezpochwowego badania ultrasonograficznego oraz biopsji błony śluzowej macicy (u 304 kobiet wykonano biopsje endometrium w punkcie początkowym i w trakcie 52 tygodni leczenia).

Na podstawie oceny biopsji błony śluzowej macicy nie zidentyfikowano zwiększonego ryzyka rozrostu lub nowotworu endometrium według wcześniej określonych kryteriów bezpieczeństwa endometrium. W przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym nie stwierdzono zwiększonej grubości endometrium.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego fezolinetant we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu umiarkowanych do ciężkich VMS związanych z menopauzą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U zdrowych kobiet wartości C_{max} oraz AUC fezolinetantu zwiększały się proporcjonalnie do dawek od 20 do 60 mg raz na dobę.

Po podaniu leku raz na dobę stężenie fezolinetantu w osoczu w stanie stacjonarnym było na ogół osiąganego do 2. dnia przy minimalnej kumulacji fezolinetantu. Farmakokinetyka fezolinetantu nie zmieniała się z czasem.

Wchłanianie

Wartość C_{max} fezolinetantu jest zazwyczaj osiągnięta od 1 do 4 godzin po podaniu dawki. Po podaniu z wysokokalorycznym, wysokotłuszczowym posiłkiem nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce fezolinetantu. Produkt leczniczy Veoza można podawać niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji (V_z/F) fezolinetantu wynosi 189 l. Fezolinetant wiąże się z białkami w osoczu w małym stopniu (51%). Dystrybucja fezolinetantu do krwinek czerwonych jest niemal równa tej do osocza.

Metabolizm

Fezolinetant jest metabolizowany głównie przez CYP1A2, do utlenionego głównego metabolitu ES259564. ES259564 jest około 20-krotnie słabszy wobec ludzkiego receptora NK3. Stosunek metabolitu do związku macierzystego wynosi od 0,7 do 1,8.

Eliminacja

Pozorny klirens fezolinetantu w stanie stacjonarnym wynosi 10,8 l/h. Po podaniu doustnym fezolinetant jest eliminowany głównie w moczu (76,9%) i w mniejszym stopniu z kałem (14,7%). W moczu średnio 1,1% podanej dawki fezolinetantu było wydalane w postaci niezmięnionej, a 61,7% podanej dawki było wydalane jako ES259564. Efektywny okres półtrwania ($t_{1/2}$) fezolinetantu u kobiet z VMS wynosi 9,6 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku, rasy, masy ciała i statusu menopauzy

Nie ma istotnego klinicznie wpływu wieku (od 18 do 65 lat), rasy (czarna, azjatycka, inne), masy ciała (od 42 do 126 kg) lub statusu menopauzy (przed menopauzą, po menopauzie) na farmakokinetykę fezolinetantu.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 30 mg fezolinetantu kobietom z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy A w skali Childa-Pugha (łagodne) średnia wartość C_{max} fezolinetantu zwiększyła się 1,2-krotnie, a wartość AUC_{inf} zwiększyła się 1,6-krotnie w porównaniu z kobietami z prawidłową czynnością wątroby. U kobiet z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy B w skali Childa-Pugha (umiarkowane) średnia wartość C_{max} fezolinetantu zmniejszyła się o 15%, a wartość AUC_{inf} zwiększyła się 2-krotnie. Wartość C_{max} ES259564 zmniejszyła się zarówno w grupach z łagodnymi, jak i umiarkowanymi przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast wartości AUC_{inf} i AUC_{last} nieznacznie zwiększyły się, mniej niż 1,2-krotnie.

Nie badano fezolinetantu u osób z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy C (ciężkimi) w skali Childa-Pugha.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 30 mg fezolinetantu nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na narażenie na fezolinetant (C_{max} oraz AUC) u kobiet z łagodnymi (eGFR od 60 do mniej niż 90 ml/min/1,73 m²) do ciężkich (eGFR mniej niż 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. Wartość AUC ES259564 nie uległa zmianie u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, ale zwiększyła się o około od 1,7 do 4,8-krotnie w przypadku umiarkowanych (eGFR od 30 do mniej niż 60 ml/min/1,73 m²) i ciężkich zaburzeń czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Veoza u kobiet z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek z powodu braku długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tej grupie.

Nie badano fezolinetantu u osób ze schyłkową chorobą nerek (eGFR mniej niż 15 ml/min/1,73 m²).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania obserwowano jedynie w przypadku narażenia uznawanego za przekraczające w wystarczającym stopniu maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wielokrotne podawanie fezolinetantu szczurom i małpom wykazało skutki zgodne z głównym działaniem farmakologicznym (zaburzenia cyklu miesięczkowego, brak aktywności jajników, zmniejszona masa macicy i (lub) jajników, atrofia macicy). Działania te obserwowano przy dużych poziomach narażenia (> 10-krotnie większych niż przewidywane narażenie kliniczne po podaniu dawki terapeutycznej dla ludzi wynoszącej 45 mg). Ponadto u szczurów zaobserwowano wtórne działanie na wątrobę i tarczycę, co uważa się za odpowiedź adaptacyjną na indukowanie enzymu oraz przy braku zaburzeń czynności i towarzyszących zmian martwiczych nie jest uznawane za niepożądane. Stwierdzenie rozrostu komórek pęcherzykowych tarczycy uważa się za wtórne do indukcji enzymów wątrobowych z powodu zwiększonego metabolizmu hormonów tarczycy powodującego dodatnie sprzężenie zwrotne na przysadkę w celu stymulacji wytwarzania hormonu stymulującego tarczycę i zwiększonej aktywności tarczycy. Ogólnie przyjmuje się, że gryzonie są bardziej wrażliwe na ten rodzaj wywołwanego przez wątrobę toksycznego działania na tarczycę niż ludzie, dlatego nie oczekuje się, że wyniki te będą istotne klinicznie.

U małp, po wielokrotnym podaniu dużych dawek (> 60-krotność narażenia występującego u ludzi po zastosowaniu dawki terapeutycznej dla ludzi), obserwowano małopłytkowość, czasami związaną

z epizodami krwotocznymi oraz regeneracyjną niedokrwistością.

Genotoksyczność

Fezolinetant i jego główny metabolit ES259564 nie wykazywały działania genotoksycznego w badaniu odwrotnych mutacji w komórkach bakteryjnych w warunkach *in vitro*, teście aberracji chromosomalnych w warunkach *in vitro* oraz teście mikrojąderkowym w warunkach *in vivo*.

Rakotwórczość

Zwiększenie częstości występowania gruczolaka komórek pęcherzykowych tarczycy stwierdzono w 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów (186-krotnie większe narażenie niż występujące u ludzi po dawce terapeutycznej dla ludzi). Uważa się to za właściwe dla szczurów działanie wtórne w stosunku do indukowania enzymów metabolicznych hepatocytów i nie stanowi klinicznego ryzyka rakotwórczości.

Dodatkowo u obu gatunków zaobserwowano zwiększoną częstość występowania grasiczaków, która nieznacznie przekraczała historyczny zakres kontroli. Jednakże wyniki te odnotowano jedynie przy poziomach narażenia znacznie przekraczających (> 50-krotność) narażenie kliniczne po dawce terapeutycznej dla ludzi, w związku z tym nie oczekuje się, że będą miały znaczenie w przypadku ludzi.

Toksyczny wpływ na rozrodczość i rozwój

Fezolinetant nie miał wpływu na płodność samic ani wczesny rozwój embrionalny w badaniu szczurów przy poziomach narażenia stanowiących 143-krotność narażenia występującego przy dawce terapeutycznej stosowanej u ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu śmiertelność zarodków u szczurów i królików stwierdzono przy poziomach narażenia odpowiednio 128- oraz 174-krotnie większych od narażenia występującego przy dawce terapeutycznej stosowanej u ludzi. U królików wykazano również zwiększenie późnej resorpcji i zmniejszoną masę ciała płodu przy poziomach narażenia 28-krotnie większych od narażenia występującego po dawce terapeutycznej stosowanej u ludzi. Fezolinetant nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików. W badaniach rozwoju pre- i postnatalnego u szczurów zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie utraty miotów/poronień przy poziomach narażenia 36-krotnie większych od przewidywanego narażenia klinicznego występującego przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi, podczas gdy niedorozwój płciowy samców zaobserwowano przy poziomach narażenia 204-krotnie większych niż narażenie występujące przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi.

Po podaniu znakowanego radioaktywnie fezolinetantu samicom szczurów w okresie laktacji poziom radioaktywności w mleku był większy niż w osoczu we wszystkich punktach czasowych, co wskazuje na przenikanie fezolinetantu i (lub) jego metabolitów do mleka.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że fezolinetant może stanowić ryzyko dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Hydroksypropyloceluloza (E463)

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona (E463a)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Talk (E553b)
Makrogol (E1521)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry jednodawkowe z PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowych pudełkach.

Wielkości opakowań: 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 oraz 100 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska wodnego (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 grudnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/04/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.