VEOZA

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Veoza 45 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de fézolinétant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés ronds, rouge clair (environ 7 mm de diamètre × 3 mm d'épaisseur), marqués du logo de la société et de « 645 » du même côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Veoza est indiqué dans le traitement des symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à sévères associés à la ménopause (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose recommandée est de 45 mg une fois par jour.

Le bénéfice du traitement à long terme doit être régulièrement évalué, car la durée des SVM peut varier d'une personne à l'autre.

Oubli de prise

Si une dose de Veoza a été oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, cette dose doit être prise le plus tôt possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant la dose suivante prévue. Il convient de poursuivre le traitement conformément à la posologie habituelle dès le lendemain.

Personnes âgées
La sécurité et l'efficacité du fézolinétant n'ont pas été étudiées chez les femmes commençant un traitement par Veoza après 65 ans. Aucune recommandation de dose ne peut être établie pour cette population.

Insuffisance hépatique
Aucune modification de dose n'est recommandée pour les personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique légère (classe A de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Veoza n'est pas recommandé chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh). Le fézolinétant n'a pas été étudié chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune modification posologique n'est recommandée pour les personnes présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à moins de 90 mL/min/1,73 m^2) ou modérée (DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubrique 5.2).

Veoza n'est pas recommandé chez les personnes présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2). Le fézolinétant n'a pas été étudié chez les personnes atteintes d'une maladie rénale au stade terminal (DFGe inférieur à 15 mL/min/1,73 m^2) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Veoza dans la population pédiatrique pour le traitement des SVM modérés à sévères associés à la ménopause.
Mode d'administration
Veoza doit être administré par voie orale une fois par jour, à peu près à la même heure, avec ou sans nourriture, mais avec une boisson. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, écrasés ni croqués, étant donné l'absence de données cliniques dans ces conditions.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2 (voir rubrique 4.5).
- Grossesse connue ou suspectée (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Examen/consultation médical(e)

Avant d'instaurer le traitement par Veoza, ou de le recommencer, il convient d'établir un diagnostic minutieux et de prendre connaissance de tous les antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux). Pendant le traitement, il convient de réaliser des bilans réguliers conformément aux pratiques cliniques standard.

Maladie hépatique

Veoza n'est pas recommandé chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh). Les femmes atteintes d'une maladie hépatique active ou d'une insuffisance hépatique chronique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh) n'ont pas été incluses dans les études cliniques d'efficacité et de sécurité sur le fézolinétant (voir rubrique 4.2) et ces informations ne peuvent pas être extrapolées de manière fiable. La pharmacocinétique du fézolinétant a été étudiée chez des femmes atteintes d'une insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI, Drug Induced Liver Injury)

Des augmentations des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) au moins 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez des femmes traitées par le fézolinétant, y compris des cas graves avec augmentation de la bilirubine totale et des symptômes suggérant une lésion du foie. Les augmentations de paramètres du bilan hépatique (BH) et les symptômes suggérant une lésion du foie étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Un BH doit être effectué avant l'instauration du traitement par fézolinétant. Le traitement ne doit pas commencer si les ALAT ou les ASAT sont ≥ 2 x LSN ou si la bilirubine totale est élevée (p. ex. ≥ 2 x LSN). Un BH doit être réalisé une fois par mois pendant les trois premiers mois du traitement, puis selon le jugement clinique. Un BH doit également avoir lieu en présence de symptômes suggérant une lésion hépatique.

Le traitement doit être arrêté dans les situations suivantes :

- Élévations des transaminases ≥ 3 x LSN avec : bilirubine totale > 2 x LSN OU symptômes de lésion hépatique.
- Élévations des transaminases > 5 x LSN.

La surveillance de la fonction hépatique doit être poursuivie jusqu'à normalisation.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes de lésion hépatique et de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition.

Cancer du sein ou tumeurs hormonodépendantes (œstrogènes) connu(es) ou antérieur(es)

Les femmes sous traitement oncologique (par exemple, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) pour un cancer du sein ou d'autres tumeurs hormonodépendantes (œstrogènes) n'ont pas été incluses dans les études cliniques. Veoza n'est donc pas recommandé dans cette population, car sa sécurité et son efficacité ne sont pas connues.

Les femmes ayant déjà eu un cancer du sein ou d'autres tumeurs hormonodépendantes (œstrogènes) et n'étant plus sous traitement oncologique n'ont pas été incluses dans les études cliniques. La décision de traiter ces femmes avec Veoza doit se baser sur l'évaluation du bénéfice/risque pour chaque patiente.

Utilisation concomitante d'un traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes (à l'exclusion des préparations vaginales locales)

L'utilisation concomitante du fézolinétant et d'un traitement hormonal substitutif à base d'œstrogènes n'a pas été étudiée, par conséquent une utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Convulsions ou autres troubles convulsifs
Le fézolinétant n'a pas été étudié chez les femmes présentant des antécédents de convulsions ou d'autres troubles convulsifs. Aucun cas de convulsion ou de trouble convulsif n'a été constaté lors des études cliniques. La décision de traiter ces femmes avec Veoza doit se baser sur l'évaluation du bénéfice/risque pour chaque patiente.

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

Effet d'autres médicaments sur le fézolinétant

Inhibiteurs du CYP1A2
Le fézolinétant est principalement métabolisé par le CYP1A2 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9 et le CYP2C19. L'utilisation concomitante du fézolinétant avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2 (p. ex., contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol, mexilétine, énoxacine, fluvoxamine) augmente la C_{max} plasmatique et l'ASC du fézolinétant.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2 et de Veoza est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante avec la fluvoxamine, un inhibiteur puissant du CYP1A2, a conduit à une augmentation globale de 1,8 fois de la C_{max} du fézolinétant et de 9,4 fois de son ASC ; aucune modification du t_{max} n'a été observée. Étant donné l'effet important d'un inhibiteur puissant du CYP1A2 et la modélisation favorable, il convient de s'inquiéter, sur le plan clinique, de l'augmentation des concentrations du fézolinétant, également après l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP1A2 (voir rubrique 4.3). Cependant, l'augmentation de l'exposition au fézolinétant ne devrait pas être cliniquement significative après l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP1A2.

Inducteurs du CYP1A2
Données in vivo
Le tabagisme (inducteur modéré du CYP1A2) a réduit la C_{max} du fézolinétant à un rapport moyen des moindres carrés (MC) géométriques de 71,74 %, alors que son ASC a diminué à un rapport moyen des moindres carrés géométriques de 48,29 %. Les données d'efficacité n'ont pas mis en évidence de différence pertinente entre les fumeuses et les non-fumeuses. Aucune modification posologique n'est recommandée pour les fumeuses.

Transporteurs
Données in vitro
Le fézolinétant n'est pas un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Le principal métabolite ES259564 est un substrat de la P-gp.

Effet du fézolinétant sur d'autres médicaments

Enzymes du cytochrome P450 (CYP)
Données in vitro
Le fézolinétant et le métabolite ES259564 ne sont pas des inhibiteurs du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4. Le fézolinétant et l'ES259564 ne sont pas des inducteurs du CYP1A2, du CYP2B6 ni du CYP3A4.

Transporteurs
Données in vitro
Le fézolinétant et l'ES259564 ne sont pas des inhibiteurs de la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 et MATE2-K (CI_{50} > 70 µmol/L). Le fézolinétant a inhibé l'OAT1 et l'OAT3 à des valeurs CI_{50} de 18,9 µmol/L (30 × $C_{max,u}$) et 27,5 µmol/L (44 × $C_{max,u}$), respectivement. L'ES259564 n'inhibe pas l'OAT1 ni l'OAT3 (CI_{50} > 70 µmol/L).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Veoza est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Si une grossesse survient pendant l'utilisation de Veoza, celui-ci doit être interrompu immédiatement.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du fézolinétant chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les femmes en périménopause en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace. Il est recommandé à cette population d'utiliser des contraceptifs non hormonaux.
Allaitement

Veoza n'est pas indiqué pendant l'allaitement.

On ne sait pas si le fézolinétant et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du fézolinétant et/ou de ses métabolites dans le lait chez l'animal (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Veoza en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.
Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du fézolinétant sur la fertilité humaine. Lors d'étude de fertilité sur des rates, le fézolinétant n'a pas modifié la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Le fézolinétant n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents liés au fézolinétant 45 mg ont été la diarrhée (3,2 %) et l'insomnie (3,0 %).

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté avec une incidence supérieure à 1 % parmi l'ensemble de la population étudiée. Avec le fézolinétant 45 mg, quatre effets indésirables graves ont été rapportés. Le plus grave a été un événement d'adénocarcinome endométrial (0,1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant une interruption de la dose de fézolinétant 45 mg ont été une alanine aminotransférase (ALAT) augmentée (0,3 %) et des insomnies (0,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité du fézolinétant a été étudiée chez 2 203 femmes présentant des SVM associés à la ménopause et recevant du fézolinétant une fois par jour lors d'études cliniques de phase III.

Les effets indésirables observés lors des études cliniques et dans les déclarations spontanées sont répertoriés dans le tableau ci-dessous par catégorie de fréquence dans chaque classe de système d'organes. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables du fézolinétant 45 mg

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Catégorie de fréquence**	**Effet indésirable**
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, douleur abdominale
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée, aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée
	Fréquence indéterminée	Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI, Drug Induced Liver Injury)*

*Voir description de certains effets indésirables.

Description de certains effets indésirables

ALAT augmentée/ASAT augmentée/DILI
Des cas graves avec augmentations des ALAT et/ou des ASAT (> 10 x LSN) avec des augmentations concomitantes de la bilirubine et/ou de la phosphatase alcaline (PAL) ont été rapportés après la mise sur le marché. Dans certains cas, une élévation des paramètres du bilan hépatique a été associée à des signes et symptômes évoquant une lésion du foie tels que fatigue, prurit, ictère, urines foncées, selles claires, nausée, vomissement, appétit diminué et/ou douleur abdominale (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses de fézolinétant jusqu'à 900 mg ont été testées lors d'études cliniques chez des femmes en bonne santé. À 900 mg, des céphalées, des nausées et des paresthésies ont été observées.

En cas de surdosage, il convient de surveiller étroitement la patiente et de lui prodiguer un traitement de support en fonction des signes et symptômes.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments gynécologiques, Code ATC: G02CX06.

Mécanisme d'action

Le fézolinétant est un antagoniste non hormonal sélectif du récepteur de la neurokinine 3 (NK3). Il bloque la liaison de la neurokinine B (NKB) au neurone kisspeptine/neurokinine B/dynorphine (KNDy), ce qui est supposé restaurer l'équilibre de l'activité neuronale KNDy dans le centre thermorégulateur de l'hypothalamus.
Effets pharmacodynamiques
Chez la femme ménopausée, il a été observé que le traitement par le fézolinétant induisait une diminution transitoire de l'hormone lutéinisante (LH). Aucune tendance claire ou modification cliniquement significative des hormones sexuelles mesurées (hormone de stimulation folliculaire [FSH], testostérone, œstrogène et sulfate de déhydroépiandrostérone) n'a été observée chez la femme ménopausée.

Efficacité et sécurité cliniques

Efficacité : effets sur les SVM
Les effets du fézolinétant ont été étudiés chez des femmes ménopausées présentant des SVM modérés à sévères lors de deux études cliniques de 12 semaines de phase III, menées en double aveugle, contrôlées par placebo, randomisées et de méthodologie identique, suivies d'une période de prolongation du traitement de 40 semaines (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 et SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). Des femmes présentant au minimum 7 SVM modérés à sévères en moyenne par jour ont été incluses dans ces études.

La population des études était composée de femmes ménopausées, ayant une aménorrhée depuis ≥ 12 mois consécutifs (70,1 %) ou depuis ≥ 6 mois avec une FSH > 40 UI/L (4,1 %) ou ayant subi une ovariectomie bilatérale ≥ 6 semaines avant la visite de sélection (16,1 %).

Elle était également composée de femmes ménopausées répondant à un ou plusieurs des critères suivants : avoir suivi un traitement hormonal substitutif (THS) antérieur (19,9 %), avoir subi une ovariectomie (21,6 %) ou une hystérectomie (32,1 %).

Dans ces études, 1 022 femmes ménopausées au total (81 % de type caucasien, 17 % de type noir, 1 % de type asiatique, 24 % d'ethnie hispanique/latine, et âgées de 40 ans à 65 ans [moyenne de 54 ans]) ont été randomisées et stratifiées en fonction de leur usage ou non du tabac (17 % de fumeuses).

Les 4 co-critères principaux d'efficacité pour les deux études étaient la modification par rapport à l'inclusion de la fréquence et de la sévérité des SVM modérés à sévères aux semaines 4 et 12, comme défini dans les directives de la FDA (Food and Drug Administration des États-Unis) et de l'EMA (Agence européenne des médicaments). Chaque étude a démontré une réduction statistiquement et cliniquement significative (de ≥ 2 bouffées de chaleur par 24 heures) par rapport à l'inclusion, concernant la fréquence des SVM modérés à sévères aux semaines 4 et 12 dans le groupe recevant le fézolinétant 45 mg, par rapport au groupe recevant le placebo. Les données issues des études ont montré une réduction statistiquement significative par rapport à l'inclusion concernant la sévérité des SVM modérés à sévères aux semaines 4 et 12 dans le groupe recevant le fézolinétant 45 mg, par rapport au groupe recevant le placebo.

Les résultats des co-critères principaux d'évaluation de modification par rapport à l'inclusion aux semaines 4 et 12, de la fréquence moyenne des SVM modérés à sévères par 24 heures, pour les études SKYLIGHT 1 et 2, ainsi que les résultats combinés sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Valeur moyenne à l'inclusion et modification par rapport à l'inclusion aux semaines 4 et 12, de la fréquence moyenne des SVM modérés à sévères par 24 heures

Paramètre	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Résultats combinés (SKYLIGHT 1 et 2)	
	Fézolinétant 45 mg (n = 174)	Placebo (n = 175)	Fézolinétant 45 mg (n = 167)	Placebo (n = 167)	Fézolinétant 45 mg (n = 341)	Placebo (n = 342)
Inclusion						
Moyenne (ÉT)	10,44 (3,92)	10,51 (3,79)	11,79 (8,26)	11,59 (5,02)	11,10 (6,45)	11,04 (4,46)
Modification par rapport à l'inclusion à la semaine 4						
Moyenne MC (ES) Réduction moyenne, %[2] Différence *vs* placebo (ES) Valeur p	-5,39 (0,30) 50,63 % -2,07 (0,42) < 0,001[1]	-3,32 (0,29) 30,46 % -- --	-6,26 (0,33) 55,16 % -2,55 (0,46) < 0,001[1]	-3,72 (0,33) 33,60 % -- --	-5,79 (0,23) 52,84 % -2,28 (0,32) < 0,001	-3,51 (0,22) 31,96 % -- --
Modification par rapport à l'inclusion à la semaine 12						
Moyenne MC (ES) Réduction moyenne, %[2] Différence *vs* placebo (ES) Valeur p	-6,44 (0,31) 61,35 % -2,55 (0,43) < 0,001[1]	-3,90 (0,31) 34,97 % -- --	-7,50 (0,39) 64,27 % -2,53 (0,55) < 0,001[1]	-4,97 (0,39) 45,35 % -- --	-6,94 (0,25) 62,80 % -2,51 (0,35) < 0,001	-4,43 (0,25) 40,18 % -- --

[1] Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.
Moyenne MC : moyenne MC estimée à partir d'un modèle mixte pour une analyse de mesure répétée de covariance ; ÉT : écart-type ; ES : erreur standard.
[2] La réduction moyenne (%) est une statistique descriptive et ne provient pas d'un modèle mixte.

Les résultats des co-critères principaux d'évaluation de modification par rapport à l'inclusion aux semaines 4 et 12, de la sévérité des SVM modérés à sévères par 24 heures, pour les études SKYLIGHT 1 et 2, ainsi que les résultats combinés sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Valeur moyenne à l'inclusion et modification par rapport à l'inclusion aux semaines 4 et 12, de la sévérité moyenne des SVM modérés à sévères par 24 heures

Paramètre	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Résultats combinés (SKYLIGHT 1 et 2)	
	Fézolinétant 45 mg (n = 174)	Placebo (n = 175)	Fézolinétant 45 mg (n = 167)	Placebo (n = 167)	Fézolinétant 45 mg (n = 341)	Placebo (n = 342)
Inclusion						
Moyenne (ÉT)	2,40 (0,35)	2,43 (0,35)	2,41 (0,34)	2,41 (0,32)	2,40 (0,35)	2,42 (0,34)
Modification par rapport à l'inclusion à la semaine 4						
Moyenne MC (ES) Différence *vs* placebo (ES) Valeur p	-0,46 (0,04) -0,19 (0,06) 0,002[1]	-0,27 (0,04) -- --	-0,61 (0,05) -0,29 (0,06) < 0,001[1]	-0,32 (0,05) -- --	-0,53 (0,03) -0,24 (0,04) < 0,001	-0,30 (0,03) -- --
Modification par rapport à l'inclusion à la semaine 12						
Moyenne MC (ES) Différence *vs* placebo (ES) Valeur p	-0,57 (0,05) -0,20 (0,08) 0,007[1]	-0,37 (0,05) -- --	-0,77 (0,06) -0,29 (0,08) < 0,001[1]	-0,48 (0,06) -- --	-0,67 (0,04) -0,24 (0,06) < 0,001	-0,42 (0,04) -- --

[1] Supériorité statistiquement significative par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.
Moyenne MC : moyenne MC estimée à partir d'un modèle mixte pour une analyse de mesure répétée de covariance ; ÉT : écart-type ; ES : erreur standard.

Sécurité : endomètre

Pour les données de sécurité à long terme (SKYLIGHT 1, 2 et 4), la sécurité relative à l'endomètre du fézolinétant 45 mg a été évaluée par une échographie transvaginale et des biopsies de l'endomètre (304 femmes ont eu des biopsies de l'endomètre à l'inclusion et après l'inclusion pendant les 52 semaines de traitement).

Les analyses des biopsies de l'endomètre n'ont pas permis d'identifier une augmentation du risque d'hyperplasie de l'endomètre ni de tumeur maligne, selon les critères prédéfinis de sécurité pour l'endomètre. L'échographie transvaginale n'a pas révélé d'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le fézolinétant dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des SVM modérés à sévères associés à la ménopause (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les femmes en bonne santé, la C_{max} et l'ASC du fézolinétant ont augmenté proportionnellement aux doses comprises entre 20 et 60 mg une fois par jour.

Avec la posologie d'une fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du fézolinétant ont généralement été atteintes le jour 2, avec une accumulation minimale de fézolinétant. Les propriétés pharmacocinétiques du fézolinétant n'ont pas changé au fil du temps.

Absorption

La C_{max} du fézolinétant a généralement été atteinte 1 à 4 heures après l'administration de la dose. Aucune différence cliniquement significative dans les propriétés pharmacocinétiques du fézolinétant n'a été observée après la prise d'un repas très gras et riche en calories. Veoza peut être administré avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume moyen apparent de distribution (V_z/F) du fézolinétant est de 189 L. La liaison aux protéines plasmatiques du fézolinétant est faible (51 %). La distribution du fézolinétant dans les globules rouges est presque égale à celle du plasma.

Biotransformation

Le fézolinétant est essentiellement métabolisé par le CYP1A2 pour produire le principal métabolite oxydé ES259564. L'ES259564 est environ 20 fois moins puissant contre le récepteur NK3 humain. Le rapport métabolite-parent s'étend de 0,7 à 1,8.

Élimination

La clairance apparente à l'état d'équilibre du fézolinétant est de 10,8 L/h. Après administration orale, le fézolinétant est principalement éliminé dans l'urine (76,9 %) et dans une moindre mesure dans les selles (14,7 %). Dans l'urine, 1,1 % de la dose de fézolinétant administrée a été excrété sous forme inchangée et 61,7 % sous forme du métabolite ES259564, en moyenne. La demi-vie réelle ($t_{1/2}$) du fézolinétant est de 9,6 heures chez les femmes présentant des SVM.

Populations particulières

Effets de l'âge, de l'origine ethnique, du poids corporel et de la phase de la ménopause

Aucun effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques du fézolinétant n'a été démontré en fonction de l'âge (18 à 65 ans), de l'origine ethnique (noire, asiatique, autre), du poids corporel (42 à 126 kg) ou de la phase de la ménopause (pré ou post-ménopause).

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 30 mg de fézolinétant à des femmes présentant une insuffisance hépatique chronique légère (classe A de Child-Pugh), la C_{max} moyenne du fézolinétant a augmenté de 1,2 fois et l'ASC_{inf} de 1,6 fois, par rapport aux femmes ayant une fonction hépatique normale. Chez des femmes présentant une insuffisance hépatique chronique modérée (classe B de Child-Pugh), la C_{max} moyenne du fézolinétant a diminué de 15 % et l'ASC_{inf} a augmenté de 2 fois. La C_{max} de l'ES259564 a diminué dans les deux groupes (insuffisance hépatique chronique légère et modérée), alors que l'ASC_{inf} et l'ASC_{last} ont légèrement augmenté de moins de 1,2 fois.

Le fézolinétant n'a pas été étudié chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique chronique sévère (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique de 30 mg de fézolinétant, aucun effet cliniquement significatif n'a été constaté à l'exposition au fézolinétant (C_{max} et ASC) chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à moins de 90 mL/min/1,73 m^2) ou sévère (DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m^2). L'ASC du métabolite ES259564 n'a pas changé chez les femmes présentant une insuffisance rénale légère, mais a augmenté d'environ 1,7 à 4,8 fois chez celles avec une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m^2) ou sévère. L'utilisation de Veoza n'est pas recommandée chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal, étant donné l'absence de données sur la sécurité à long terme dans cette population.

Le fézolinétant n'a pas été étudié chez les personnes présentant une maladie rénale au stade terminal (DFGe inférieur à 15 mL/min/1,73 m^2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Toxicité à doses répétées

Les effets constatés après l'administration répétée de fézolinétant à des rates et des guenons étaient cohérents avec l'action pharmacologique principale (arrêt du cycle d'ovulation, absence d'activité ovarienne, diminution du poids de l'utérus et/ou des ovaires, atrophie de l'utérus). Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition élevés (> 10 fois l'exposition clinique anticipée à la dose thérapeutique humaine de 45 mg). De plus, chez les rates, des effets secondaires ont été observés sur le foie et la thyroïde, effets considérés comme une réponse d'adaptation à l'induction enzymatique et, en l'absence d'atteinte fonctionnelle et de nécroses liées à ces effets, ces derniers ont été considérés comme non nocifs. L'hyperplasie des cellules folliculaires thyroïdiennes est considérée comme secondaire à l'induction enzymatique hépatique due à l'augmentation du métabolisme de l'hormone thyroïdienne, ce qui entraîne une rétroaction positive de l'hypophyse sur la stimulation de la production de la thyrotrophine et une augmentation de l'activité thyroïdienne. Il est généralement admis que les rongeurs sont plus sensibles à ce type de toxicité thyroïdienne d'origine hépatique que les humains ; ainsi ces résultats ne devraient pas être cliniquement pertinents.

Chez les guenons, une thrombopénie, parfois associée à des épisodes d'hémorragie et à une anémie régénérative, a été observée après une administration répétée de doses élevées (> 60 fois l'exposition humaine à la dose thérapeutique humaine).

Génotoxicité

Le fézolinétant et son principal métabolite, le ES259564, n'ont montré aucun potentiel génotoxique lors du test de mutation réverse sur des bactéries *in vitro*, du test d'aberration chromosomique *in vitro* et du test du micronoyau *in vivo*.

Cancérogénicité

Une augmentation de l'incidence de l'adénome folliculaire de la thyroïde a été notée lors d'une étude de cancérogénicité de 2 ans sur des rates (186 fois l'exposition humaine à la dose thérapeutique humaine). Cette augmentation est considérée comme étant un effet spécifique au rat secondaire à l'induction d'enzymes métaboliques hépatocytaires et ne constitue pas un risque clinique de cancérogénicité.

En outre, l'augmentation de l'incidence de thymomes, qui a légèrement dépassé la plage de contrôle historique, a été observée chez les deux espèces. Cependant, ces résultats n'ont été constatés qu'à des niveaux d'exposition significativement supérieurs (> 50 fois) à l'exposition clinique à la dose thérapeutique humaine. Ils ne devraient donc pas être pertinents pour l'être humain.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Le fézolinétant n'a pas eu d'effet sur la fertilité des femelles ni sur le développement embryonnaire précoce dans l'étude chez la rate à des niveaux d'exposition 143 fois supérieurs à l'exposition humaine à la dose thérapeutique humaine.

Dans des études de toxicologie sur le développement embryo-fœtal une létalité embryonnaire a été notée à des niveaux d'exposition 128 fois et 174 fois supérieurs à la dose thérapeutique chez l'humain, respectivement chez les rates et les lapines. Chez les lapines, il a également été constaté une augmentation de la résorption tardive et une diminution du poids fœtal à des niveaux d'expositions 28 fois supérieurs à la dose thérapeutique humaine. Le fézolinétant n'a pas montré d'effet tératogène, ni chez les rates ni chez les lapines. Lors de l'étude sur le développement pré et post-natal réalisée chez le rat, une augmentation des pertes totales de portées/avortements en fonction de la dose a été constatée à des niveaux d'exposition 36 fois supérieurs à l'exposition clinique anticipée à la dose maximale recommandée humaine, tandis qu'une réduction de la maturation sexuelle chez les descendants mâles a été observée à des niveaux d'exposition 204 fois supérieurs à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Après l'administration du fézolinétant radiomarqué à des rates allaitantes, la concentration de radioactivité était supérieure dans le lait par rapport au plasma à tout moment, ce qui indique que le fézolinétant et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Évaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que le fézolinétant peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée (E463a)
Cellulose microcristalline (E460)
Stéarate de magnésium (E470b)

Enrobage

Hypromellose (E464)
Talc (E553b)
Macrogol (E1521)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes pour délivrance à l'unité en PA/aluminium/PVC/aluminium, dans des boîtes.

Présentations : 10 x 1, 28 × 1, 30 × 1 et 100 × 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 5.3). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

Date de première autorisation : 7 décembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/04/2026

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

1