VEOZA

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Veoza 45 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg fezolinetant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, lichtrode tabletten (circa 7 mm diameter × 3 mm dikte), met het bedrijfslogo en het getal '645' gegraveerd aan dezelfde zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Veoza is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 45 mg.

Het voordeel van langdurige behandeling dient periodiek te worden beoordeeld, aangezien de duur van VMS per persoon kan verschillen.

Gemiste dosis
Indien een dosis Veoza wordt vergeten of niet op het gebruikelijke tijdstip wordt ingenomen, dient de gemiste dosis zo spoedig mogelijk te worden ingenomen, tenzij het minder dan 12 uur duurt totdat de volgende dosis gepland is. Vanaf de dag erna dient het normale schema weer te worden gevolgd.

Ouderen
De veiligheid en werkzaamheid van fezolinetant bij vrouwen die bij aanvang van de behandeling met Veoza ouder dan 65 jaar zijn, is niet onderzocht. Voor deze populatie kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Leverfunctiestoornis
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse A (licht) (zie rubriek 5.2).

Veoza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) of C (ernstig). Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse C (ernstig) (zie rubriek 5.2).
Nierfunctiestoornis
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor personen met een lichte (eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m^2) of matige (eGFR 30 tot 60 ml/min/1,73 m^2) nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Veoza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen met een ernstige (eGFR minder dan 30 ml/min/1,73 m^2) nierfunctiestoornis. Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen (eGFR minder dan 15 ml/min/1,73 m^2) en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van Veoza bij pediatrische patiënten voor de indicatie van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze.
Wijze van toediening
Veoza dient eenmaal daags telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip met of zonder voedsel en met vloeistof oraal te worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en mogen niet worden gebroken, fijngemaakt of gekauwd, omdat er geen klinische gegevens zijn over het gebruik onder deze omstandigheden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van matige of krachtige CYP1A2-remmers (zie rubriek 4.5).
- Bekende of vermoede zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medisch onderzoek/consult

Voordat (opnieuw) wordt gestart met Veoza, dient een zorgvuldige diagnose te worden gesteld en dient een volledige anamnese (inclusief familieanamnese) te worden afgenomen. Gedurende de behandeling dienen periodieke controles te worden uitgevoerd conform de gangbare klinische praktijk.

Leverziekte

Veoza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) of C (ernstig). Vrouwen met een actieve leverziekte of chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) of C (ernstig) zijn niet opgenomen in de klinische werkzaamheids- en veiligheidsonderzoeken met fezolinetant (zie rubriek 4.2) en deze informatie kan niet op betrouwbare wijze worden geëxtrapoleerd. De farmacokinetiek van fezolinetant is onderzocht bij vrouwen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse A (licht) en B (matig) (zie rubriek 5.2).
Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (*drug-induced liver* injury, DILI)
Verhogingen in serumwaarden van alanineaminotransferase (ALAT) en serumwaarden van aspartaataminotransferase (ASAT) van ten minste 3 maal de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) werden gezien bij vrouwen die met fezolinetant werden behandeld, waaronder ernstige gevallen met een verhoogde waarde voor totaal bilirubine en symptomen wijzend op leverletsel. Verhoogde waarden van leverfunctietests (LFT's) en symptomen wijzend op leverletsel waren in het algemeen reversibel na staken van de behandeling. LFT's dienen te worden uitgevoerd voordat de behandeling met fezolinetant gestart wordt. De behandeling mag niet worden gestart indien ALAT of ASAT ≥ 2 x ULN of indien totaal bilirubine verhoogd is (bijv. ≥ 2 x ULN). Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen LFT's maandelijks te worden uitgevoerd, en daarna op basis van klinisch oordeel. LFT's dienen ook te worden uitgevoerd wanneer zich symptomen voordoen die wijzen op leverletsel.

De behandeling dient te worden gestaakt in de volgende situaties:
- Verhoogde waarden voor transaminase zijn ≥ 3 x ULN met: totaal bilirubine > 2 x ULN OF symptomen van leverletsel;
- Verhoogde waarden voor transaminase > 5 x ULN.

Het monitoren van de leverfunctie dient te worden voortgezet totdat deze genormaliseerd is.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de objectieve en subjectieve symptomen van leverletsel en dienen het advies te krijgen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als deze zich voordoen.

Bekende of eerdere borstkanker of oestrogeenafhankelijke maligniteiten

Vrouwen die een oncologische behandeling (bijv. chemotherapie, bestralingstherapie, anti-hormoontherapie) ondergaan voor borstkanker of andere oestrogeenafhankelijke maligniteiten, zijn niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Veoza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie omdat de veiligheid en werkzaamheid niet bekend zijn.

Vrouwen die eerder borstkanker of andere oestrogeenafhankelijke maligniteiten hadden en die geen oncologische behandeling meer ondergaan, zijn niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Een beslissing om deze vrouwen met Veoza te behandelen dient te worden gebaseerd op een baten/risicoafweging voor het individu.

Gelijktijdig gebruik van hormoonsubstitutietherapie met oestrogeen (met uitzondering van lokale vaginale preparaties)

Gelijktijdig gebruik van fezolinetant en hormoonsubstitutietherapie met oestrogeen is niet onderzocht en daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Insulten of andere convulsieve afwijkingen

Fezolinetant is niet onderzocht bij vrouwen met een voorgeschiedenis van insulten of andere convulsieve afwijkingen. Er waren geen gevallen van insulten of convulsieve afwijkingen tijdens klinische onderzoeken. De beslissing om deze vrouwen met Veoza te behandelen moet gebaseerd zijn op een baten/risicoafweging voor het individu.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op fezolinetant

CYP1A2-remmers
Fezolinetant wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP1A2 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP2C19. Gelijktijdig gebruik van fezolinetant met geneesmiddelen die matige of krachtige remmers van CYP1A2 zijn (bijv. ethinyloestradiolbevattende anticonceptiva, mexiletine, enoxacine, fluvoxamine) verhoogt de plasma-C_{max} en AUC van fezolinetant.

Gelijktijdig gebruik van matige of krachtige CYP1A2-remmers met Veoza is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met fluvoxamine, een sterke CYP1A2-remmer, resulteerde in een algehele toename met een factor van 1,8 in de C_{max} van fezolinetant en een toename met een factor van 9,4 in de AUC; er werd geen verandering in de t_{max} gezien. Gezien het grote effect van een sterke CYP1A2-remmer en ondersteunende modellering, is de verwachting dat de toename van de concentraties van fezolinetant ook van klinisch belang is na gelijktijdig gebruik met matige CYP1A2-remmers (zie rubriek 4.3). Er was echter niet voorspeld dat de toename in blootstelling aan fezolinetant klinisch relevant zou zijn na gelijktijdig gebruik met zwakke CYP1A2-remmers.

CYP1A2-inductoren
In-vivo-gegevens
Roken (matige inductor van CYP1A2) verlaagde de C_{max} van fezolinetant naar een kleinste-kwadratengemiddelde van 71,74%, terwijl de AUC afnam naar een kleinste-kwadratengemiddelde van 48,29%. Uit de werkzaamheidsgegevens konden geen relevante verschillen tussen rokers en niet-rokers worden afgeleid. Er wordt voor rokers geen dosisaanpassing aanbevolen.

Transporteiwitten
In-vitro-gegevens
Fezolinetant is geen substraat van P-glycoproteïne (P-gp). De belangrijkste metaboliet ES259564 is een substraat van P-gp.

Effect van fezolinetant op andere geneesmiddelen

Cytochroom-P450-enzymen (CYP-enzymen)
In-vitro-gegevens
Fezolinetant en ES259564 zijn geen remmers van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Fezolinetant en ES259564 zijn geen inductoren van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4.

Transporteiwitten
In-vitro-gegevens
Fezolinetant en ES259564 zijn geen remmers van P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 en MATE2-K (IC_{50} > 70 µmol/l). Fezolinetant remde OAT1 en OAT3 met IC_{50}-waarden van respectievelijk 18,9 µmol/l (30 × $C_{max,u}$) en 27,5 µmol/l (44 × $C_{max,u}$). ES259564 remt OAT1 en OAT3 niet (IC_{50} > 70 µmol/l).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Veoza is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Indien de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van Veoza, dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van fezolinetant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Perimenopauzale vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken. Voor deze populatie worden niet-hormonale anticonceptiva aanbevolen.
Borstvoeding

Veoza mag niet worden gebruikt tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Het is niet bekend of fezolinetant en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat fezolinetant en/of zijn metabolieten in dierlijke melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Veoza moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.
Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van fezolinetant op de vruchtbaarheid bij de mens. Tijdens het vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwelijke ratten had fezolinetant geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fezolinetant heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van fezolinetant 45 mg waren diarree (3,2%) en insomnia (3,0%).

Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld met een incidentie groter dan 1% in de gehele onderzoekspopulatie. Voor fezolinetant 45 mg werden vier ernstige bijwerkingen gemeld. De ernstigste bijwerking was een geval van een adenocarcinoom van het endometrium (0,1%).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot beëindiging van de toediening van fezolinetant 45 mg, waren verhoogde alanineaminotransferase (ALAT) (0,3%) en insomnia (0,2%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van fezolinetant is onderzocht bij 2.203 vrouwen met VMS geassocieerd met de menopauze die eenmaal daags fezolinetant kregen in klinische fase 3-onderzoeken.

Bijwerkingen die bij klinische onderzoeken werden gezien en spontaan gemelde bijwerkingen staan hieronder vermeld per frequentiecategorie voor elke systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van fezolinetant 45 mg

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	**Frequentiecategorie**	**Bijwerking**
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Diarree, buikpijn
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd
	Niet bekend	Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)*

* zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

ALAT verhoogd / ASAT verhoogd / DILI
Ernstige gevallen met verhogingen van de ALAT-waarden en/of ASAT-waarden (> 10 x ULN) met gelijktijdige verhogingen in de bilirubine en/of alkalische fosfatase (AF) zijn postmarketing gemeld. In sommige gevallen gingen de verhoogde leverfunctietestwaarden gepaard met objectieve en subjectieve symptomen wijzend op leverletsel, zoals vermoeidheid, pruritus, geelzucht, donkere urine, bleke feces, nausea, braken, verminderde eetlust en/of buikpijn (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn doses fezolinetant tot 900 mg getest bij gezonde vrouwen. Bij een dosis van 900 mg werden hoofdpijn, misselijkheid en paresthesie gezien.

Bij overdosering dient de patiënte nauwlettend te worden gevolgd en dient ondersteunende behandeling te worden overwogen op basis van objectieve en subjectieve symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, overige gynaecologische middelen, ATC-code: G02CX06.
Werkingsmechanisme

Fezolinetant is een niet-hormonale selectieve neurokinine 3 (NK3)-receptorantagonist. Het blokkeert de binding van neurokinine B (NKB) op het kisspeptine/neurokinine B/dynorfine (KNDy)-neuron, waarvan wordt verondersteld dat het de balans in de neuronale activiteit van KNDy in het thermoregulatiecentrum van de hypothalamus herstelt.
Farmacodynamische effecten
Bij postmenopauzale vrouwen werd bij behandeling met fezolinetant een tijdelijke afname van de waarden van het luteïniserend hormoon (LH) gezien. Bij postmenopauzale vrouwen werden geen duidelijke trends of klinisch relevante veranderingen waargenomen in de gemeten waarden van geslachtshormonen (follikelstimulerend hormoon (FSH), testosteron, oestrogeen en dehydroepiandrosteronsulfaat).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid: effecten op VMS
De effecten van fezolinetant werden onderzocht bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige VMS in twee 12 weken durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken met dezelfde opzet, gevolgd door een 40 weken durende vervolgbehandelingsperiode (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 en SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). In de onderzoeken werden vrouwen geïncludeerd die een minimaal gemiddelde van 7 matige tot ernstige VMS per dag hadden.

De onderzoekspopulatie omvatte postmenopauzale vrouwen, gedefinieerd als vrouwen met amenorroe gedurende ≥ 12 opeenvolgende maanden (70,1%) of amenorroe gedurende ≥ 6 maanden met FSH > 40 I.E./l (4,1%) of vrouwen die ≥ 6 weken voor het screeningsbezoek bilaterale ooforectomie hadden ondergaan (16,1%).

De onderzoekspopulatie omvatte postmenopauzale vrouwen die een of meer van de volgende behandelingen/ingrepen hadden ondergaan: eerdere toepassing van hormoonsubstitutietherapie (HST) (19,9%), eerdere ooforectomie (21,6%) of eerdere hysterectomie (32,1%).

In de onderzoeken werden in totaal 1.022 postmenopauzale vrouwen (81% Kaukasische, 17% Afrikaanse, 1% Aziatische, 24% Latijns-Amerikaanse etniciteit, in de leeftijd van ≥ 40 jaar en ≤ 65 jaar met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar) gerandomiseerd en gestratificeerd naar rookstatus (rokers: 17%).

De vier co-primaire werkzaamheidseindpunten voor beide onderzoeken waren de verandering in de frequentie en ernst van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12, zoals gedefinieerd in de richtlijnen van de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Elk onderzoek toonde in vergelijking met placebo een statistisch significante en klinisch relevante (≥ 2 opvliegers per 24 uur) afname aan van de frequentie van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 voor fezolinetant 45 mg. Gegevens afkomstig uit de onderzoeken toonden in vergelijking met placebo een statistisch significante afname aan van de ernst van matige tot ernstige VMS van baseline tot week 4 en 12 voor fezolinetant 45 mg,.

De resultaten van het co-primaire eindpunt voor verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 in gemiddelde frequentie van matige tot ernstige VMS per 24 uur, afkomstig uit SKYLIGHT 1 en 2 en gepoolde onderzoeken, zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Gemiddelde baseline en verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 voor gemiddelde frequentie van matige tot ernstige VMS per 24 uur

Parameter	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Gepoolde onderzoeken (SKYLIGHT 1 en 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)
Baseline						
Gemiddelde (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)
Verandering t.o.v. baseline tot week 4						
LS-gemiddelde (SE) Gemiddelde procentuele afname[2] Verschil t.o.v. placebo (SE) P-waarde	-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% -- --
Verandering t.o.v. baseline tot week 12						
LS-gemiddelde (SE) Gemiddelde procentuele afname[2] Verschil t.o.v. placebo (SE) P-waarde	-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] Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.
LS-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*), geschat op basis van een gemengd model voor herhaalde-metingen-covariantieanalyse; SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout.
[2] Gemiddelde procentuele afname is afkomstig uit de beschrijvende statistiek en niet uit het gemengde model.

De resultaten van het co-primaire eindpunt voor verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 in gemiddelde ernst van matige tot ernstige VMS per 24 uur, afkomstig uit SKYLIGHT 1 en 2 en gepoolde onderzoeken, zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Gemiddelde baseline en verandering t.o.v. baseline tot week 4 en 12 voor gemiddelde ernst van matige tot ernstige VMS per 24 uur

Parameter	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Gepoolde onderzoeken (SKYLIGHT 1 en 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)
Baseline						
Gemiddelde (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)
Verandering t.o.v. baseline tot week 4						
LS-gemiddelde (SE) Verschil t.o.v. placebo (SE) P-waarde	-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) -- --
Verandering t.o.v. baseline tot week 12						
LS-gemiddelde (SE) Verschil t.o.v. placebo (SE) P-waarde	-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] Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.
LS-gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde (*Least Squares Mean*), geschat op basis van een gemengd model voor herhaalde-metingen-covariantieanalyse; SD: standaarddeviatie; SE (*Standard Error*): standaardfout.

Veiligheid: veiligheid voor het endometrium
Op basis van de langetermijnveiligheidsgegevens (SKYLIGHT 1, 2 en 4) werd de veiligheid van fezolinetant 45 mg voor het endometrium beoordeeld aan de hand van transvaginale echo's en biopsieën van het endometrium (304 vrouwen ondergingen bij baseline en na baseline biopsieën van het endometrium gedurende 52 behandelingsweken).

Bij beoordelingen van de biopsieën van het endometrium werd geen verhoogd risico op endometriumhyperplasie of -maligniteiten vastgesteld volgens vooraf gespecificeerde criteria voor veiligheid voor het endometrium. Uit transvaginale echo's bleek geen toegenomen endometriumdikte.
Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met fezolinetant in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij gezonde vrouwen namen de C_{max} en AUC van fezolinetant evenredig toe bij doses tussen 20 en 60 mg eenmaal daags.

Na eenmaaldaagse dosering werden de *steady-state* plasmaconcentraties van fezolinetant over het algemeen bereikt op dag 2, met een minimale ophoping van fezolinetant. De farmacokinetische eigenschappen van fezolinetant veranderen niet na verloop van tijd.
Absorptie

De C_{max} van fezolinetant wordt gewoonlijk bereikt 1 tot 4 uur na toediening van de dosis. Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van fezolinetant na toediening met een calorierijke, vetrijke maaltijd. Veoza kan met of zonder voedsel worden toegediend (zie rubriek 4.2).
Distributie
Het gemiddelde schijnbare distributievolume (V_z/F) van fezolinetant is 189 l. De plasma-eiwitbinding van fezolinetant is laag (51%). De distributie van fezolinetant naar rode bloedcellen is bijna gelijk aan die naar plasma.
Biotransformatie

Fezolinetant wordt door CYP1A2 hoofdzakelijk omgezet in de geoxideerde voornaamste metaboliet ES259564. ES259564 is circa 20 maal minder krachtig tegen de humane NK3-receptor. De verhouding van metaboliet tot het oorspronkelijke middel loopt uiteen van 0,7 tot 1,8.
Eliminatie

De schijnbare klaring bij *steady state* van fezolinetant is 10,8 l/u. Na orale toediening wordt fezolinetant voornamelijk geëlimineerd in urine (76,9%) en in mindere mate in feces (14,7%). In urine werd een gemiddelde van 1,1% van de toegediende dosis fezolinetant onveranderd uitgescheiden en werd 61,7% van de toegediende dosis uitgescheiden als ES259564. De effectieve halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van fezolinetant is 9,6 uur bij vrouwen met VMS.

Bijzondere populaties

Effecten van leeftijd, ras, lichaamsgewicht en menopauzestatus
Er zijn geen klinisch relevante effecten van leeftijd (18 tot 65 jaar), ras (Afrikaans, Aziatisch, anders), lichaamsgewicht (42 tot 126 kg) of menopauzestatus (pre-, postmenopauzaal) op de farmacokinetische eigenschappen van fezolinetant.

Leverfunctiestoornis
Na toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg fezolinetant aan vrouwen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse A (licht) nam, in vergelijking met vrouwen met een normale leverfunctie, de gemiddelde C_{max} van fezolinetant toe met een factor van 1,2 en de AUC_{inf} met een factor van 1,6. Bij vrouwen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) nam de C_{max} van fezolinetant af met 15% en nam de AUC_{inf} toe met een factor van 2. De C_{max} van ES259564 nam af bij zowel groepen met een lichte leverfunctiestoornis als groepen met een matige leverfunctiestoornis, terwijl de AUC_{inf} en AUC_{last} licht toenamen met minder dan een factor van 1,2.

Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse C (ernstig).

Nierfunctiestoornis
Na toediening van een enkelvoudige dosis van 30 mg fezolinetant was er geen klinisch relevant effect op de blootstelling met fezolinetant (C_{max} en AUC) bij vrouwen met een lichte (eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m^2) tot ernstige (eGFR lager dan 30 ml/min/1,73 m^2) nierfunctiestoornis. De AUC van ES259564 was niet veranderd bij vrouwen met een lichte nierfunctiestoornis, maar nam toe met een factor van circa 1,7 tot 4,8 bij een matige (eGFR van 30 tot 60 ml/min/1,73 m^2) of ernstige nierfunctiestoornis. Vanwege het ontbreken van gegevens over de langetermijnveiligheid bij vrouwen met een ernstige nierfunctiestoornis of met terminaal nierfalen wordt Veoza niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Fezolinetant is niet onderzocht bij personen met terminaal nierfalen (eGFR lager dan 15 ml/min/1,73 m^2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Toxiciteit bij herhaalde toediening

Bij herhaalde toediening van fezolinetant aan ratten en apen bleken de effecten overeen te komen met de primaire farmacologische werking (verstoringen van de ovariële cyclus, het ontbreken van ovariële activiteit, afgenomen uterus- en/of ovariumgewicht, baarmoederatrofie). Deze effecten werden waargenomen bij hoge blootstellingsniveaus (> 10 maal de verwachte klinische blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens van 45 mg). Voorts werden bij ratten secundaire effecten gezien op de lever en schildklier die worden beschouwd als een adaptieve respons op de enzyminductie en bij afwezigheid van functionele stoornissen en bijbehorende necrotische veranderingen werden deze effecten als niet-nadelig beschouwd. De vaststelling van folliculaire hyperplasie van de schildklier wordt beschouwd als secundair aan de leverenzyminductie ten gevolge van het verhoogde schildklierhormoonmetabolisme, resulterend in de positieve feedback aan de hypofyse voor de stimulering van de productie van schildklierstimulerend hormoon en een toegenomen schildklieractiviteit. Het is algemeen aanvaard dat knaagdieren gevoeliger zijn voor dit type door de lever gemedieerde schildkliertoxiciteit dan mensen. Derhalve zijn deze bevindingen naar verwachting niet klinisch relevant.

Bij apen is trombocytopenie, soms gepaard gaand met bloedingsepisoden en regeneratieve anemie, gezien na herhaalde toediening bij hoge dosisniveaus (> 60 maal de menselijke blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens).

Genotoxiciteit

Fezolinetant en zijn voornaamste metaboliet ES259564 vertoonden geen genotoxisch potentieel bij de *in-vitro*-terugmutatietest met bacteriën, *in-vitro*-chromosoomaberratietest en *in-vivo*-micronucleustest.

Carcinogeniciteit

Er werd een toename vastgesteld in de incidentie van folliculair adenoom van de schildklier in een 2 jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten (186 maal de menselijke blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens). De toename wordt geacht een voor ratten specifiek effect te zijn dat secundair is aan de inductie van metabole enzymen van hepatocyten en vormt geen klinisch carcinogeen risico.

Daarnaast werd bij beide soorten een toegenomen incidentie van thymomen gezien, die het historische controlebereik licht overschreed. Deze bevindingen werden echter alleen waargenomen bij blootstellingsniveaus die significant hoger waren (factor van > 50) dan de klinische blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens en zijn derhalve naar verwachting niet relevant voor de mens.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Fezolinetant had in het onderzoek bij ratten geen effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid of op de vroege embryonale ontwikkeling bij blootstellingsniveaus van 143 maal de menselijke blootstelling bij de therapeutische dosis voor de mens.

In toxiciteitsonderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling werd embryonale letaliteit vastgesteld bij de blootstellingsniveaus van 128 en 174 maal de therapeutische dosis voor de mens bij respectievelijk ratten en konijnen. Konijnen vertoonden tevens meer late resorptie en een lager foetaal gewicht bij de blootstellingsniveaus van 28 maal de therapeutische dosis voor de mens. Fezolinetant vertoonde geen teratogeen potentieel bij ratten of konijnen. In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werd een toegenomen dosisafhankelijk totaal verlies van embryo's/het optreden van een miskraam gezien, bij de blootstellingsniveaus van 36 maal de verwachte klinische blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosis voor de mens, terwijl verminderde mannelijke geslachtsrijpheid in mannelijk nageslacht werd gezien bij de blootstellingsniveaus van 204 maal de maximaal aanbevolen dosis voor de mens.

Na toediening van radioactief gemerkt fezolinetant aan lacterende ratten was de concentratie radioactiviteit in melk hoger dan die in het plasma op alle meetmomenten, hetgeen wijst op uitscheiding van fezolinetant en/of zijn metabolieten in de moedermelk.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Uit milieu-impact-onderzoeken is gebleken dat fezolinetant een risico voor het aquatisch milieu kan vormen (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kerntablet
Mannitol (E421)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463a)
Microkristallijne cellulose (E460)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling
Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Macrogol (E1521)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eenheidsdosis blisterverpakkingen van PA/aluminium/pvc/aluminium in dozen.

Verpakkingsgrootten: 10 x 1, 28 × 1, 30 × 1 en 100 × 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het aquatisch milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 December 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/04/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1