

**Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição
de Medicamentos Ltda.**

VEOZA[®]
(fezolinetanto)

45 mg

Comprimido Revestido



**VEOZA®
(fezolinetanto)**

APRESENTAÇÕES

VEOZA é fornecido na forma de comprimidos revestidos contendo 45 mg de fezolinetanto e está disponível na seguinte apresentação:

- Embalagem com 30 comprimidos revestidos.

**VIA ORAL
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 45 mg de fezolinetanto.

Excipientes: Manitol, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, talco, polietileno glicol (macrogol), dióxido de titânio e óxido férrico (óxido de ferro vermelho).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VEOZA é indicado para tratamento de sintomas vasomotores (SVM) moderados a intensos associados à menopausa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia: Efeitos sobre SMV

Os efeitos do fezolinetanto foram estudados em mulheres na pós-menopausa com SVM moderados a intensos em dois estudos de fase 3 duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo, de 12 semanas, de desenho idêntico, seguidos por um período de tratamento de extensão de 40 semanas (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 e SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). Mulheres com uma média mínima de 7 episódios de SVM moderados a intensos por dia foram inscritas nos estudos.^{1,2}

A população do estudo incluiu mulheres na pós-menopausa definidas como tendo amenorreia por ≥ 12 meses consecutivos (70,1%) ou amenorreia por ≥ 6 meses com FSH > 40 UI/L (4,1%) ou que foram submetidas a ooforectomia bilateral ≥ 6 semanas antes da consulta de triagem (16,1%).^{1,2}

A população de estudo incluiu mulheres na menopausa com uso prévio de terapia hormonal (TH) (19,9%), com ooforectomia prévia (21,6%) ou com histerectomia prévia (32,1%).^{1,2}

Nos estudos, um total de 1.022 mulheres na pós-menopausa (81% caucasianas, 17% negras, 1% asiáticas, 24% de etnia hispânica/latina e com idade ≥ 40 anos e ≤ 65 anos, com idade média de 54 anos) foram randomizadas e estratificadas por tabagismo (17% fumantes).^{1,2}

Os 4 desfechos de eficácia coprimários para ambos os estudos foram a alteração da linha de base na frequência e intensidade moderada a intensa de SVM até as semanas 4 e 12, conforme definido pelas diretrizes da Food and Drug Administration (FDA) e da European Medicines Agency (EMA). Cada estudo demonstrou uma redução estatisticamente significativa e clinicamente significativa (≥ 2 ondas de calor por 24 horas) desde o início na frequência de SVM moderados a intensos até as semanas 4 e 12 para fezolinetanto 45 mg em comparação com placebo. Os dados dos estudos mostraram uma redução estatisticamente significativa desde o início na intensidade dos SVM moderados a intensos até as semanas 4 e 12 para o fezolinetanto 45 mg em comparação com o placebo.^{1,2}

Resultados do desfecho coprimário para mudança do estado basal para as semanas 4 e 12 na frequência média de SVM moderados a intensos a cada 24 horas dos estudos SKYLIGHT 1 e 2 e agrupados estão exibidos na Tabela 1.^{1,2}

Tabela 1. Estado basal médio e mudança a partir do estado basal na frequência média de SVM moderados a intensos a cada 24 horas até as semanas 4 e 12^{1,2}

Parâmetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudos agrupados (SKYLIGHT 1 e 2)	
	VEOZA 45 mg (n=174)	Placebo (n=175)	VEOZA 45 mg (n=167)	Placebo (n=167)	VEOZA 45 mg (n=341)	Placebo (n=342)
Estado basal						
Média (DP)	10,44 (3,92)	10,51 (3,79)	11,79 (8,26)	11,59 (5,02)	11,10 (6,45)	11,04 (4,46)
Alteração do estado basal à semana 4						
Média MQ (EP)	-5,39 (0,30)	-3,32 (0,29)	-6,26 (0,33)	-3,72 (0,33)	-5,79 (0,23)	-3,51 (0,22)
Redução Média %	50,63%	30,46%	55,16%	33,60%	52,84%	31,96%
Diferença vs. Placebo (EP)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
Valor P	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Alteração do estado basal à semana 12						
Média MQ (EP)	-6,44 (0,31)	-3,90 (0,31)	-7,50 (0,39)	-4,97 (0,39)	-6,94 (0,25)	-4,43 (0,25)
Redução Média %	61,35%	34,97%	64,27%	45,35%	62,80%	40,18%
Diferença vs. Placebo (EP)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
Valor P	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Significativamente superior do ponto de vista estatístico em comparação com placebo no nível de 0,05 com ajuste de multiplicidade.

Média MQ: Média dos Mínimos Quadrados estimada a partir de um modelo misto para análise de covariância de medidas repetidas;

DP: Desvio Padrão; EP: Erro Padrão.

² A porcentagem de redução média é uma estatística descritiva e não do modelo misto.

Resultados do desfecho coprimário para mudança do estado basal para as semanas 4 e 12 na intensidade média de SVM moderados a intensos a cada 24 horas dos estudos SKYLIGHT 1 e 2 e agrupados estão exibidos na Tabela 2.^{1,2}

Tabela 2. Estado basal médio e mudança a partir do estado basal na intensidade média de SVM moderados a intensos a cada 24 horas até as semanas 4 e 12^{1,2}

Parâmetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudos agrupados (SKYLIGHT 1 e 2)	
	VEOZA 45 mg (n=174)	Placebo (n=175)	VEOZA 45 mg (n=167)	Placebo (n=167)	VEOZA 45 mg (n=341)	Placebo (n=342)
Estado basal						
Média (DP)	2,40 (0,35)	2,43 (0,35)	2,41 (0,34)	2,41 (0,32)	2,40 (0,35)	2,42 (0,34)
Alteração do estado basal à semana 4						
Média MQ (EP)	-0,46 (0,04)	-0,27 (0,04)	-0,61 (0,05)	-0,32 (0,05)	-0,53 (0,03)	-0,30 (0,03)
Diferença vs. Placebo (EP)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
Valor P	0,002 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Alteração do estado basal à semana 12						
Média MQ (EP)	-0,57 (0,05)	-0,37 (0,05)	-0,77 (0,06)	-0,48 (0,06)	-0,67 (0,04)	-0,42 (0,04)
Diferença vs. Placebo (EP)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
Valor P	0,007 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Significativamente superior do ponto de vista estatístico em comparação com placebo no nível de 0,05 com ajuste de multiplicidade.
Média MQ: Média de Mínimos Quadrados estimada a partir de um modelo misto para análise de covariância de medidas repetidas;
DP: Desvio Padrão; EP: Erro Padrão.

Segurança: Segurança endometrial

No estudo de segurança de longo prazo (SKYLIGHT 1, 2 e 4), a segurança endometrial do fezolinetanto 45 mg foi avaliada por ultrassonografia transvaginal e biópsias endometriais (304 mulheres tiveram biópsias endometriais basais e pós-basais durante 52 semanas de tratamento).^{1, 2, 3}

Avaliações de biópsia endometrial não identificaram um risco aumentado de hiperplasia ou malignidade endometrial de acordo com critérios pré-especificados para segurança endometrial (vide Tabela 3). A ultrassonografia transvaginal não revelou aumento da espessura endometrial.

No grupo que recebeu VEOZA 45 mg, as avaliações por biópsia endometrial identificaram um caso de hiperplasia endometrial e um caso de malignidade endometrial. A taxa desses eventos no grupo que recebeu VEOZA 45 mg foi $\leq 1\%$, com o limite superior do intervalo de confiança unilateral de 95% sendo $\leq 4\%$.

Tabela 3. Incidência de Hiperplasia Endometrial ou Carcinoma após 12 Meses de Tratamento

Diagnóstico Final	VEOZA 45 mg (n=350)	Placebo (n=186)
Hiperplasia Endometrial e Carcinoma, n (%)	2 (0.6%)	0
Limite superior unilateral do IC de 95%	1.8%	1.6%
- Hiperplasia simples sem atipia	1	0
- Adenocarcinoma endometrial	1	0

Ao longo dos três estudos clínicos, foram relatados cinco casos de endométrio proliferativo desordenado em mulheres que receberam VEOZA 45 mg e quatro casos em mulheres que receberam placebo. A taxa de incidência ajustada por idade (EAIR) foi de 1,4 por 100 pessoas-ano no grupo VEOZA 45 mg versus 2,0 por 100 pessoas-ano no grupo placebo.

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report 2693-CL-0301, A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-Week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause.
2. Clinical Study Report 2693-CL-0302, A Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, 12-Week Double-blind Study, followed by a Non-Controlled Extension Treatment Period, to Assess the Efficacy and Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause.
3. Clinical Study Report 2693-CL-0304, Randomized, Placebo-Controlled, 52-Week Double-Blind Long-Term Safety Study to Assess the Safety of Fezolinetant in Women Suffering from Moderate to Severe Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) Associated with Menopause.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Outros ginecológicos, outros ginecológicos, código ATC: G02CX06

Mecanismo de Ação

O fezolinetanto é um antagonista seletivo do receptor NK3 não hormonal que bloqueia a ligação da neurocinina B (NKB) ao neurônio kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy), que supostamente restaura o equilíbrio na atividade neuronal no centro termorregulador do hipotálamo.

Farmacodinâmica

Observou-se uma diminuição transitória dos níveis do hormônio luteinizante (LH) em mulheres na pós-menopausa sob tratamento com fezolinetanto. Não foram observadas tendências claras ou alterações clinicamente relevantes nos hormônios sexuais medidos (hormônio folículo-estimulante (FSH), testosterona, estrogênio e sulfato de desidroepiandrosterona) em mulheres na pós-menopausa.

Farmacocinética

Em mulheres saudáveis, a $C_{máx}$ e a AUC de fezolinetanto aumentaram proporcionalmente com doses entre 20 e 60 mg uma vez ao dia.

Após uma dose de uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas de fezolinetanto no estado de equilíbrio foram atingidas geralmente no dia 2, com acúmulo mínimo de fezolinetanto. A farmacocinética de fezolinetanto não muda ao longo do tempo.

Absorção

A $C_{máx}$ de fezolinetanto normalmente é atingida 1 a 4 horas após a dose.

Efeito do alimento

VEOZA pode ser administrado com ou sem alimento. Nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de fezolinetanto foi observada após a administração com uma refeição de alto teor calórico rica em gorduras.

Distribuição

O volume de distribuição médio aparente (V_z/F) de fezolinetanto é 189 L. A ligação de fezolinetanto à proteína plasmática é baixa (51%). A distribuição de fezolinetanto nos glóbulos vermelhos é quase igual à do plasma.

Metabolismo

Fezolinetanto é metabolizado principalmente pelo CYP1A2 para produzir o principal metabólito oxidado ES259564. O ES259564 é aproximadamente 20 vezes menos potente contra o receptor de NK3 humano. A proporção metabólito-fármaco varia de 0,7 a 1,8.

Eliminação e excreção

A depuração aparente a um estado estacionário do fezolinetanto é de 10,8 L/h. Após a administração oral, o fezolinetanto é eliminado principalmente na urina (76,9%) e, em menor quantidade, nas fezes (14,7%). Na urina, uma média de 1,1% da dose administrada de fezolinetanto foi excretada inalterada e 61,7% da dose administrada foi excretada como ES259564. A meia-vida efetiva ($t_{1/2}$) do fezolinetanto é de 9,6 horas em mulheres com SVM.

Populações especiais

Efeitos de idade, raça, peso corporal e momento da menopausa

Não há efeitos clinicamente relevantes de idade (18 a 65 anos), raça (negra, asiática, outra), peso corporal (42 a 126 kg) ou momento da menopausa (pré, pós-menopausa) na farmacocinética de fezolinetanto.

Insuficiência Renal

Após a administração de uma única dose de 30 mg de fezolinetanto, não houve efeito clinicamente relevante na exposição do fezolinetanto ($C_{\text{máx}}$ e AUC) em mulheres com insuficiência renal leve (TFGe 60 a menos de 90 mL/min/1,73 m²) a grave (TFGe inferior a 30 mL/min/1,73 m²). A AUC de ES259564 não foi alterada em mulheres com insuficiência renal leve, mas aumentou aproximadamente 1,7 a 4,8 vezes em mulheres com insuficiência renal moderada (TFGe 30 para menos de 60 mL/min/1,73 m²) e grave. VEOZA não é recomendado para uso em mulheres com insuficiência renal grave ou com doença renal de estágio final devido à falta de dados de segurança a longo prazo nesta população.

Fezolinetanto não foi estudado em indivíduos com doença renal de estágio final (TFGe inferior a 15 mL/min/1,73 m²).

Insuficiência Hepática

Após a administração de uma única dose de 30 mg de fezolinetanto em mulheres com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe A (leve), a $C_{\text{máx}}$ média de fezolinetanto aumentou 1,2 vezes e a AUC_{inf} aumentou 1,6 vezes, em relação a mulheres com função hepática normal. Em mulheres com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe B (moderada), a $C_{\text{máx}}$ média de fezolinetanto diminuiu 15% e a AUC_{inf} aumentou 2 vezes. A $C_{\text{máx}}$ de ES259564 diminuiu tanto no grupo com insuficiência hepática leve quanto no de insuficiência hepática moderada, enquanto a AUC_{inf} e a $AUC_{\text{últ}}$ aumentaram ligeiramente, menos de 1,2 vezes.

Fezolinetanto não foi estudado em indivíduos com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe C (grave).

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Toxidade de dose repetida

A administração repetida de fezolinetanto a ratos e macacos mostrou efeitos consistentes com a ação farmacológica primária (interrupções do ciclo estral, falta de atividade ovariana, diminuição do peso uterino e/ou ovariano, atrofia uterina). Esses efeitos foram observados em altos níveis de exposição (> 10 vezes a exposição clínica prevista na dose terapêutica humana de 45 mg). Além disso, em ratos, foram observados efeitos secundários no fígado e na tireoide, que são considerados uma resposta adaptativa à indução enzimática e, na ausência de comprometimento funcional e alterações necróticas concomitantes, foram considerados não adversos. O achado de hiperplasia das células foliculares da tireoide é considerado secundário à indução de enzimas hepáticas devido ao aumento do metabolismo do hormônio tireoidiano, resultando no feedback positivo à hipófise para a estimulação da produção do hormônio estimulador da tireoide e aumento da atividade tireoidiana. É geralmente aceito que os roedores são mais sensíveis a este tipo de toxicidade tireoidiana mediada pelo fígado do que os humanos, pelo que não se espera que estes resultados sejam clinicamente relevantes.

Em macacos, foi observada trombocitopenia, às vezes associada a episódios hemorrágicos e anemia regenerativa, após administração repetida em doses elevadas (> 60 vezes a exposição humana na dose terapêutica humana).

Genotoxicidade

O fezolinetanto e seu principal metabólito ES259564 não mostraram potencial genotóxico pelo teste de mutação reversa bacteriana *in vitro*, teste de aberração cromossômica *in vitro* ou teste de micronúcleo *in vivo*.

Carcinogênese

Um aumento na incidência de adenoma de células foliculares da tireoide foi observado em um estudo de carcinogenicidade em ratos com duração de 2 anos (186 vezes a exposição humana na dose terapêutica humana). O aumento é considerado um efeito específico em ratos secundário à indução de enzimas metabólicas de hepatócitos e, portanto, não constitui um risco carcinogênico clínico.

Além disso, foi observado aumento na incidência de timomas, que excedeu ligeiramente a faixa histórica de controle, em ambas as espécies. No entanto, essas descobertas foram observadas apenas em níveis de exposição significativamente superiores (> 50 vezes) à exposição clínica na dose terapêutica humana e, portanto, não se espera que sejam relevantes para humanos.

Toxicologia reprodutiva e de desenvolvimento

O fezolinetanto não teve efeito na fertilidade feminina ou no desenvolvimento embrionário inicial no estudo em ratos com níveis de exposição de 143 vezes a exposição humana na dose terapêutica humana.

Em estudos de toxicidade de desenvolvimento embriofetal, foi observada letalidade embrionária em níveis de exposição de 128 e 174 vezes a dose terapêutica humana em ratos e coelhos, respectivamente. Os coelhos também apresentaram aumento da reabsorção tardia e

redução do peso fetal em níveis de exposição de 28 vezes na dose terapêutica humana. O fezolinetanto não demonstrou potencial teratogênico em ratos ou coelhos. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, foi observado aumento da perda total de ninhadas/abortos responsivos à dose em níveis de exposição de 36 vezes a exposição clínica prevista na dose humana máxima recomendada, enquanto a maturação sexual reduzida na descendência masculina foi observada em níveis de exposição de 204 vezes na dose humana máxima recomendada.

Após a administração de fezolinetanto radiomarcado a ratas lactantes, a concentração de radioatividade no leite foi superior à do plasma em todos os momentos, indicando excreção de fezolinetanto e/ou dos seus metabólitos no leite materno.

Avaliação de risco ambiental

Estudos de avaliação de risco ambiental demonstraram que o fezolinetanto pode representar um risco para o ambiente aquático.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na seção COMPOSIÇÃO.
- Uso concomitante de inibidores moderados ou potentes do CYP1A2 (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- **Gravidez – Categoria X**
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exame/consulta médica

Antes do início ou reinstituição do VEOZA, um diagnóstico cuidadoso deve ser feito e um histórico médico completo deve ser obtido (incluindo histórico familiar). Durante o tratamento, devem ser realizados exames periódicos de acordo com a prática clínica padrão.

Doença hepática

VEOZA não é recomendado para uso em indivíduos com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe B (moderada) ou C (grave). Mulheres com doença hepática ativa ou insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe B (moderada) ou C (grave) não foram incluídas nos estudos de eficácia clínica e segurança com fezolinetanto (vide seção 8. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO) e esta informação não pode ser extrapolada de forma confiável. A farmacocinética do fezolinetanto foi estudada em mulheres com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe A (leve) e B (moderada) (vide seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Lesão hepática induzida por medicamento (DILI)/Hepatotoxicidade

Foi observado aumento dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e de aspartato aminotransferase (AST) para, pelo menos, 3 vezes o limite superior do normal (ULN) em mulheres que foram tratadas com VEOZA, incluindo casos graves com aumento de bilirrubina total e sintomas sugestivos de lesão hepática. Testes de função hepática (LFTs) elevados e sintomas sugestivos de lesão hepática foram em geral reversíveis com a descontinuação da

terapia.

Os LFTs devem ser realizados antes do início do tratamento com Veoza. O tratamento não deve ser iniciado se ALT ou AST for $\geq 2 \times \text{ULN}$ ou se a bilirrubina total estiver elevada (por exemplo, $\geq 2 \times \text{ULN}$). Os LFTs devem ser realizados mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento e, após esse período, com base em avaliação clínica. Os LFTs também devem ser realizados quando surgirem sintomas sugestivos de lesão hepática.

O tratamento deve ser descontinuado nas seguintes situações:

- Elevações de transaminase são $\geq 3 \times \text{ULN}$ com: bilirrubina total $> 2 \times \text{ULN}$ OU sintomas de lesão hepática;
- Elevações de transaminase $> 5 \text{ ULN}$.

O monitoramento da função hepática deve ser mantido até que se normalize.

Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de lesão hepática e devem ser orientados a entrar em contato com seu médico imediatamente quando eles ocorrerem.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática, realizados mensalmente durante os três primeiros meses e, depois, com base no julgamento clínico.

Câncer de mama conhecido ou prévio ou doenças malignas dependentes de estrogênio

Mulheres submetidas a tratamento oncológico (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, terapia anti-hormonal) para câncer de mama ou outras doenças malignas dependentes de estrogênio não foram incluídas nos estudos clínicos. Portanto, o VEOZA não é recomendado para uso nesta população, pois a segurança e eficácia são desconhecidas.

Mulheres com câncer de mama anterior ou outras doenças malignas dependentes de estrogênio e que não estão mais em tratamento oncológico não foram incluídas nos estudos clínicos. A decisão de tratar estas mulheres com VEOZA deve basear-se numa consideração de risco-benefício para o indivíduo.

Uso concomitante de terapia de reposição hormonal com estrogênios (excluindo preparações vaginais locais)

O uso concomitante de fezolinetanto e terapia de reposição hormonal com estrogênios não foi estudado e, portanto, o uso concomitante não é recomendado.

Convulsões ou outros distúrbios convulsivos

O fezolinetanto não foi estudado em mulheres com história de convulsões ou outros distúrbios convulsivos. Não houve casos de convulsões ou distúrbios convulsivos durante os estudos clínicos. A decisão de tratar estas mulheres com VEOZA deve basear-se numa consideração de risco-benefício para o indivíduo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os efeitos do fezolinetanto sobre a capacidade de dirigir e usar máquinas são nulos ou irrisórios.

Gravidez

VEOZA é contraindicado durante a gravidez (vide seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). Se

ocorrer gravidez durante o uso de VEOZA, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Não existem dados sobre a utilização de fezolinetanto em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide seção Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento). Este medicamento é indicado para mulheres na menopausa/pós-menopausa. Não há dados disponíveis para corroborar a eficácia e a segurança do fezolinetanto em mulheres na perimenopausa com níveis flutuantes de estradiol. Mulheres com potencial para engravidar não devem tomar Veoza. Não é recomendado o uso de Veoza junto com contraceptivos hormonais.

Amamentação

VEOZA não está indicado durante a lactação.

Não se sabe se o fezolinetanto e os seus metabólitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de fezolinetanto e/ou seus metabólitos no leite animal (vide seção Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento). Um risco para o lactente não pode ser excluído. Deve-se tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia com VEOZA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dados quanto ao efeito do fezolinetanto sobre a fertilidade humana. No estudo de fertilidade em ratas fêmeas, o fezolinetanto não afetou a fertilidade (vide seção Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de outros medicamentos sobre fezolinetanto

Inibidores do CYP1A2

O fezolinetanto é metabolizado principalmente pelo CYP1A2 e, em menor extensão, pelo CYP2C9 e CYP2C19. O uso concomitante de fezolinetanto com medicamentos que são inibidores moderados ou potentes do CYP1A2 (por exemplo, contraceptivos contendo etinilestradiol, mexiletina, enoxacina, fluvoxamina) aumenta a $C_{\text{máx}}$ plasmática e a AUC do fezolinetanto.

O uso concomitante de inibidores moderados ou potentes do CYP1A2 com VEOZA é contraindicado (vide seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

A coadministração com fluvoxamina, um inibidor forte de CYP1A2, resultou em um aumento geral de 1,8 vezes da $C_{\text{máx}}$ de fezolinetanto e de 9,4 vezes da AUC; não foi observada nenhuma mudança em $t_{\text{máx}}$. Dado o grande efeito de um inibidor potente do CYP1A2 e da modelagem de suporte, espera-se que o aumento nas concentrações de fezolinetanto seja motivo de preocupação clínica também após o uso concomitante com inibidores moderados do CYP1A2 (vide seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). No entanto, não se espera que o aumento previsto da exposição ao fezolinetanto seja clinicamente relevante após a utilização concomitante com inibidores fracos do CYP1A2.

Indutores de CYP1A2

Dados in vivo

O tabagismo (indutor moderado de CYP1A2) diminuiu a $C_{\text{máx}}$ do fezolinetanto a uma razão média geométrica dos mínimos quadrados de 71,74%, enquanto a AUC diminuiu para uma razão média geométrica dos mínimos quadrados de 48,29%. Os dados de eficácia não apontaram diferenças relevantes entre fumantes e não fumantes. Nenhuma modificação de dose é recomendada para fumantes.

Transportadores

Dados in vitro

O fezolinetanto não é um substrato da glicoproteína P (gp-P). O principal metabólito ES259564 é um substrato da gp-P.

Efeito do fezolinetanto em outros medicamentos

Enzimas de citocromo P450 (CYP)

Dados in vitro

O fezolinetanto e ES259564 não são inibidores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Fezolinetanto e ES259564 não são indutores de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

Transportadores

Dados in vitro

O fezolinetanto e o ES259564 não são inibidores da gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 e MATE2-K ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/L}$). O fezolinetanto inibiu o OAT1 e OAT3 com valores de IC_{50} de $18,9 \mu\text{mol/L}$ ($30 \times C_{\text{máx,u}}$) e $27,5 \mu\text{mol/L}$ ($44 \times C_{\text{máx,u}}$), respectivamente. O ES259564 não inibe o OAT1 e OAT3 ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/L}$).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos revestidos de VEOZA devem ser armazenados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). A validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade, que está indicado no cartucho e no blíster. O prazo de validade refere-se ao último dia daquele mês.

Não tome nenhum comprimido que esteja danificado ou mostre sinais de adulteração.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com os requerimentos locais.

Os comprimidos de 45 mg de VEOZA são revestidos, redondos, de cor vermelho clara, gravados com o logotipo da Astellas e '645' no mesmo lado.

Número de lote e datas de fabricação e de validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada de VEOZA é de 45 mg uma vez ao dia.

O benefício do tratamento de longo prazo deve ser avaliado periodicamente, pois a duração dos SVM pode variar para cada indivíduo.

Populações especiais

Idosas

Estudos clínicos de segurança e eficácia não foram realizados em mulheres iniciando o tratamento com VEOZA com mais de 65 anos de idade. Não é possível fornecer uma recomendação da dose para essa população.

Pediátrica

A eficácia e a segurança de VEOZA em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Este é um medicamento indicado para SVM moderados a intensos associados à menopausa, não sendo indicado para a população pediátrica.

Insuficiência renal

Nenhuma modificação de dose é recomendada para indivíduos com insuficiência renal leve (TFGe 60 a menos de 90 mL/min/1,73 m²) ou moderada (TFGe 30 a menos de 60 mL/min/1,73 m²) (vide seção 3, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

VEOZA não é recomendado para uso em indivíduos com insuficiência renal grave (TFGe inferior a 30 mL/min/1,73 m²). VEOZA não foi estudado em indivíduos com doença renal em estágio final (TFGe inferior a 15 mL/min/1,73 m²) e não é recomendado para uso nesta população (vide seção 3, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência hepática

Nenhuma modificação de dose é recomendada para indivíduos com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe A (leve) (vide seção 3, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

VEOZA não é recomendado para uso em indivíduos com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe B ou C (moderada ou grave). VEOZA não foi estudado em indivíduos com insuficiência hepática crônica Child-Pugh Classe C (grave) (vide seção 3, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Método de administração

VEOZA deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário todos os dias, com ou sem alimento, ingerido com líquidos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros.

Este medicamento não deve ser partido, esmagado ou mastigado.

Dose perdida

Se uma dose de VEOZA for esquecida ou não for tomada no horário de costume, administre a dose esquecida o quanto antes, a não ser que falem menos de 12 horas até a próxima dose programada. Retorne ao horário normal no dia seguinte.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com fezolinetanto 45 mg foram diarreia (3,2%) e insônia (3,0%).

Não foram notificadas reações adversas graves com uma incidência superior a 1% em toda a população do estudo. Foram notificadas quatro reações adversas graves com fezolinetanto 45 mg. O evento adverso mais grave foi adenocarcinoma do endométrio (0,1%). As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação de fezolinetanto 45 mg foram alanina aminotransferase (ALT) aumentada (0,3%) e insônia (0,2%).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de fezolinetanto foi estudada em 2.203 mulheres com SVM associados à menopausa, as quais receberam fezolinetanto, uma vez por dia, em estudos clínicos de fase 3.

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e resultantes de notificação espontânea estão listadas abaixo por categoria de frequência em cada classe de sistema de órgãos. As categorias de frequência são definidas da seguinte maneira: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); e desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4. Reações adversas de fezolinetanto 45 mg

Classe de sistema de órgãos (SOC) MedDRA	Categoria de frequência	Reação adversa (termo preferido)
Distúrbios psiquiátricos	Comum	Insônia
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Diarreia, Dor abdominal
Distúrbios hepatobiliares	Comum	Aumento de alanina aminotransferase (ALT), aumento de aspartato aminotransferase (AST)
	Desconhecida	Lesão hepática induzida por medicamento (DILI)*

* Vide Descrição de reações adversas selecionadas.

Descrição de reações adversas selecionadas

ALT aumentada/AST aumentada/DILI/Hepatotoxicidade

Casos graves com elevações de ALT e/ou AST ($> 10 \times \text{ULN}$) com elevações simultâneas de bilirrubina e/ou fosfatase alcalina (ALP) foram relatados pós-comercialização. Em alguns casos, testes de função hepática elevados foram associados a sinais e sintomas sugestivos de lesão hepática, como fadiga, prurido, icterícia, urina escura, fezes claras, náusea, vômito,

diminuição do apetite e/ou dor abdominal (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Aviso: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Doses de fezolinetanto de até 900 mg foram testadas em estudos clínicos em mulheres saudáveis. Com 900 mg, cefaleia, náusea e parestesia foram observadas.

Em caso de superdose, a pessoa deve ser monitorada atentamente e o tratamento de apoio deve ser considerado com base em sinais e sintomas.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7717.0013

Farmacêutica Responsável: Sandra Winarski – CRF-SP: 18.496

Fabricado por:

Astellas Pharma Inc. Yaizu Technology Center

180 Ozumi, Yaizu-Shi

Shizuoka, Japão

Importado e Registrado por:

Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.

São Paulo, SP, Brasil

CNPJ 07.768.134/0001-04

Telefone do Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): 0800-6007080

E-mail do Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC): sacbrasil@astellas.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/06/2026.

VEOZA é uma marca da Astellas US LLC.

