

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Veoza 45 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 45 mg fezolinetantu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Kulaté, světle červené tablety (o průměru přibližně 7 mm × tloušťce přibližně 3 mm) s vyraženým logem společnosti a číslicí „645“ na téže straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Veoza je indikován k léčbě středně silných až silných vazomotorických symptomů (VMS) souvisejících s menopauzou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 45 mg jednou denně.

Přínos dlouhodobé léčby je třeba pravidelně vyhodnocovat, jelikož délka trvání VMS může být individuální.

Vynechaná dávka

Jestliže byla dávka přípravku Veoza vynechána nebo nebyla užita v obvyklý čas, má být užita co nejdříve, pokud do příští pravidelné dávky nezbývá méně než 12 hodin. Následující den se má uživatelka vrátit k pravidelnému rozvrhu.

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost fezolinetantu nebyly hodnoceny u žen začínajících léčbu přípravkem Veoza ve věku nad 65 let. Proto nelze pro tuto populaci učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s chronickou poruchou funkce jater třídy A (lehkou) dle Childa a Puga není doporučena úprava dávkování (viz bod 5.2).

Užívání přípravku Veoza není doporučeno u pacientů s chronickou poruchou funkce jater třídy B (středně těžkou) nebo C (těžkou) dle Childa a Puga. Užívání fezolinetantu nebylo hodnoceno u pacientů s chronickou poruchou funkce jater třídy C (těžkou) dle Childa a Puga (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou (eGFR 60 až méně než 90 ml/min/1,73 m²) nebo středně těžkou (eGFR 30 až méně než 60 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávky (viz bod 5.2).

Přípravek Veoza není doporučen u pacientů s těžkou (eGFR méně než 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin. Užívání fezolinetantu nebylo hodnoceno u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR méně než 15 ml/min/1,73 m²) a jeho použití u této populace se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Veoza v indikaci středně silných až silných VMS spojených s menopauzou u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Veoza se podává perorálně jednou denně přibližně ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla a zapíjí se tekutinami. Tablety se polykají celé a nesmí se rozlamovat, drtit ani žvýkat, jelikož pro tyto podmínky nejsou k dispozici klinická data.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání středně silných nebo silných inhibitorů CYP1A2 (viz bod 4.5).
- Prokázané nebo suspektní těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lékařské vyšetření / konzultace lékaře

Před zahájením nebo obnovením léčby přípravkem Veoza musí být provedena pečlivá diagnostika a zjištěna kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy). Během léčby musí být prováděny pravidelné kontroly v souladu se standardní klinickou praxí.

Onemocnění jater

Přípravek Veoza se nedoporučuje používat u jedinců s chronickou poruchou funkce jater třídy B (středně těžká) nebo C (těžká). Do klinických hodnocení účinnosti a bezpečnosti s fezolinetantem nebyly zahrnuty ženy s aktivním onemocněním jater ani chronickou poruchou funkce jater třídy B (středně těžká) či C (těžká) dle Childa a Pugh (viz bod 4.2) a tuto informaci nelze spolehlivě extrapolovat. Farmakokinetika fezolinetantu byla hodnocena u žen s chronickou poruchou funkce jater třídy A (lehká) a B (středně těžká) dle Childa a Pugh (viz bod 5.2).

Polékové poškození jater (DILI)

Zvýšení sérových hladin alaninaminotransferázy (ALT) a sérových hladin aspartátaminotransferázy (AST) nejméně na 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) bylo pozorováno u žen léčených fezolinetantem včetně závažných případů se zvýšeným celkovým bilirubinem a příznaky naznačujícími poškození jater. Zvýšené hodnoty jaterních testů (LFT) a příznaky naznačující poškození jater byly obecně reverzibilní při ukončení léčby. LFT musí být provedeny před zahájením léčby fezolinetantem. Léčba nemá být zahájena, pokud ALT nebo AST je $\geq 2 \times$ ULN nebo pokud celkový bilirubin je zvýšený (např. $\geq 2 \times$ ULN). LFT musí být provedeny každý měsíc během prvních tří měsíců léčby, poté na základě klinického uvážení. LFT musí být rovněž provedeny, pokud se vyskytnou příznaky naznačující poškození jater.

Léčba má být ukončena v následujících případech:

- zvýšení hladin aminotransferáz $\geq 3 \times$ ULN spolu s celkovým bilirubinem $> 2 \times$ ULN NEBO s příznaky poškození jater,

- zvýšení hladin aminotransferáz > 5x ULN.

Monitorování funkce jater má pokračovat, dokud se jejich hodnoty neznormalizují.

Pacientky mají být informovány o známkách a příznacích poškození jater a mají být upozorněny, aby se při jejich výskytu okamžitě obrátili na svého lékaře.

Prokázané nebo předchozí maligní nádorové onemocnění prsu nebo maligní estrogen dependentní onemocnění

V klinických hodnoceních nebyly zahrnuty ženy v současnosti podstupující onkologickou léčbu (např. chemoterapii, radiační terapii, antihormonální léčbu) maligního nádorového onemocnění prsu nebo jiného maligního estrogen dependentního onemocnění. Přípravek Veoza se proto nedoporučuje používat u této populace, protože jeho bezpečnost a účinnost nejsou známy.

V klinických hodnoceních nebyly zahrnuty ženy s předchozím maligním karcinomem prsu nebo jinými estrogen dependentními malignitami, a které již nepodstupovaly žádnou onkologickou léčbu. Rozhodnutí, zda takovou ženu léčit přípravkem Veoza, má vycházet z individuálního posouzení přínosů a rizik pro konkrétní ženu.

Současné užívání hormonální estrogenové substituční léčby (s výjimkou lokálních vaginálních přípravků)

Současné užívání fezolinetantu a hormonální substituční léčby s estrogeny nebylo hodnoceno, a proto se současné užívání nedoporučuje.

Záchvaty křečí a jiné křečové poruchy

Užívání fezolinetantu nebylo hodnoceno u žen se záchvaty křečí nebo jinými křečovými poruchami v anamnéze. Během klinických hodnocení nebyly zaznamenány žádné případy záchvatů křečí nebo jiných křečových poruch. Rozhodnutí, zda tyto pacientky léčit přípravkem Veoza, má vycházet z individuálního posouzení přínosů a rizik pro konkrétní pacientku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na fezolinetant

Inhibitory CYP1A2

Fezolinetant je primárně metabolizován CYP1A2 a v menší míře enzymy CYP2C9 a CYP2C19. Současné užívání fezolinetantu s léčivými přípravky, které jsou středně silnými či silnými inhibitory CYP1A2 (např. antikoncepční přípravky obsahující ethinylestradiol, mexiletin, enoxacin, fluvoxamin), zvyšuje plazmatickou hodnotu $C_{\max}$ a AUC fezolinetantu.

Současné užívání středně silných či silných inhibitorů CYP1A2 s přípravkem Veoza je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podávání s fluvoxaminem, silným inhibitorem CYP1A2, vedlo k celkovému 1,8násobnému zvýšení $C_{\max}$ fezolinetantu a 9,4násobnému zvýšení hodnoty AUC; nebyly pozorovány žádné změny $t_{\max}$. Vzhledem k velkému účinku silného inhibitoru CYP1A2 a podpůrnému modelování se očekává, že zvýšení koncentrací fezolinetantu bude klinicky významné i při současném užívání se středně silnými inhibitory CYP1A2 (viz bod 4.3). Nelze odvodit, že je zvýšení expozice fezolinetantu klinicky relevantní po současném užití se slabými inhibitory CYP1A2.

Induktory CYP1A2

Údaje in vivo

Kouření (středně silný induktor CYP1A2) snížilo podíl $C_{\max}$ fezolinetantu ke geometrickému průměru nejmenších čtverců (LS) na 71,74 %, zatímco podíl hodnoty AUC ke geometrickému průměru

nejmenších čtverců LS se snížil na 48,29 %. Údaje týkající se účinnosti nevykazovaly významné rozdíly mezi kuřáky a nekuřáky. U kuřáků se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Transportéry

Údaje in vitro

Fezolinetant není substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Hlavní metabolit ES259564 je substrátem P-glykoproteinu (P-gp).

Vliv fezolinetantu na jiné léčivé přípravky

Enzymy cytochromu P450 (CYP)

Údaje in vitro

Fezolinetant a ES259564 nejsou inhibitory CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Fezolinetant a ES259564 nejsou induktory CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4.

Transportéry

Údaje in vitro

Fezolinetant a ES259564 nejsou inhibitory P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 a MATE2-K ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$). Fezolinetant inhiboval OAT1 pomocí hodnot $IC_{50} 18,9 \mu\text{mol/l}$ ($30 \times C_{\text{max,u}}$) a OAT3 pomocí hodnot $IC_{50} 27,5 \mu\text{mol/l}$ ($44 \times C_{\text{max,u}}$). ES259564 neinhibuje OAT1 a OAT3 ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/l}$).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Veoza je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud během užívání přípravku Veoza dojde k otěhotnění, léčbu je nutno okamžitě ukončit.

Údaje o podávání fezolinetantu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Perimenopauzální ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. U této populace se doporučují nehormonální antikoncepční přípravky.

Kojení

Přípravek Veoza není indikován v období kojení.

Není známo, zda se fezolinetant a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování fezolinetantu a/nebo jeho metabolitů do zvířecího mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Veoza.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu fezolinetantu na lidskou fertilitu. Ve studii zaměřené na fertilitu u samic potkanů neměl fezolinetant vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fezolinetant nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky fezolinetantu v dávce 45 mg byly průjem (3,2 %) a insomnie (3,0 %).

V celkové hodnocené populaci nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky s incidencí vyšší než 1 %. Při užívání fezolinetantu v dávce 45 mg byly hlášeny čtyři závažné nežádoucí účinky. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byl případ endometriálního adenokarcinomu (0,1 %).

Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k ukončení užívání fezolinetantu v dávce 45 mg byly zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) (0,3 %) a insomnie (0,2 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost fezolinetantu byla hodnocena v klinických studiích fáze 3 u 2 203 žen s VMS souvisejícími s menopauzou, které dostávaly fezolinetant jednou denně.

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu klinických studií a ze spontánních hlášení jsou uvedeny níže v kategoriích podle frekvence pro jednotlivé třídy orgánových systémů. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky fezolinetantu v dávce 45 mg

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA (SOC)	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem, bolest břicha
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)*
	Není známo	Polékové poškození jater (DILI)*

*viz část Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšená ALT / zvýšená AST/DILI

V klinických hodnoceních došlo ke zvýšení hladin ALT $> 3 \times$ ULN u 2,1 % žen dostávajících fezolinetant ve srovnání s 0,8 % žen dostávajících placebo. Zvýšení hladin AST $> 3 \times$ ULN se vyskytlo u 1,0 % žen dostávajících fezolinetant ve srovnání s 0,4 % žen užívajících placebo.

Závažné případy se zvýšenými hladinami ALT a/nebo AST ($> 10 \times$ ULN) doprovázené současným zvýšením bilirubinu a/nebo alkalické fosfatázy (ALP) byly hlášeny po uvedení léčivého přípravku na trh. V některých případech byly zvýšené hodnoty jaterních testů spojené se známkami a příznaky naznačujícími poškození jater, jako je únava, pruritus, ikterus, tmavá moč, světlá stolice, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu a/nebo bolest břicha (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích se zdravými ženami byly testovány dávky fezolinetantu až do dávky 900 mg. Při dávce 900 mg byla pozorována bolest hlavy, nauzea a parestezie.

V případě předávkování je nutné pacientku pečlivě monitorovat a zvážit podpůrnou léčbu na základě

známek a příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná gynekologika, jiná gynekologika, ATC kód: G02CX06.

Mechanismus účinku

Fezolinetant je nehormonální selektivní antagonist receptoru pro neurokinin 3 (NK3). Brání vazbě neurokininu B (NKB) na kisspeptinový/neurokininový B/dynorphinový (KNDy) neuron, u kterého se předpokládá, že obnovuje rovnováhu aktivity KNDy neuronů v termoregulačním centru hypotalamu.

Farmakodynamické účinky

U postmenopauzálních žen léčených fezolinetantem bylo pozorováno přechodné snížení hladin luteinizačního hormonu (LH). U postmenopauzálních žen nebyly pozorovány žádné jasné trendy ani klinicky relevantní změny v hladinách měřených pohlavních hormonů (folikuly stimulující hormon (FSH), testosteron, estrogen a dehydroepiandrosteron-sulfát).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost: Účinky na VMS

Účinky fezolinetantu byly hodnoceny u postmenopauzálních žen se středně silnými až silnými VMS ve dvou 12týdenních, randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze 3 se shodným designem, po kterých následovalo 40týdenní období prodloužené léčby (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 a SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). Do těchto studií byly zařazeny ženy, které měly v průměru minimálně 7 epizod středně silných až silných VMS denně.

Hodnocená populace zahrnovala postmenopauzální ženy s amenoreou ≥ 12 po sobě jdoucích měsíců (70,1 %) nebo amenoreou ≥ 6 měsíců s FSH > 40 IU/l (4,1 %) nebo po prodělané oboustranné ooforektomii ≥ 6 týdnů před screeningovou návštěvou (16,1 %).

Hodnocená populace zahrnovala postmenopauzální ženy s jedním či více z následujících faktorů: užívání hormonální substituční léčby (HRT) v minulosti (19,9 %), po prodělané ooforektomii (21,6 %) nebo prodělané hysterektomii (32,1 %).

V uvedených studiích bylo randomizováno a stratifikováno podle kuřáctví (17 % kuřáček) celkem 1 022 postmenopauzálních žen (81 % bělošské, 17 % černošské, 1 % asijské a 24 % hispánské/latinskoamerické etnicity, ve věku ≥ 40 let a ≤ 65 let, průměrný věk činil 54 let).

Čtyři společné primární cílové parametry účinnosti v obou studiích byly změna frekvence a závažnosti středně silných až silných VMS do 4. a 12. týdne proti výchozí hodnotě v souladu s požadavky Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA). Obě studie prokázaly statisticky a klinicky významné snížení frekvence středně silných až silných VMS (≥ 2 návaly horka za 24 hodin) do 4. a 12. týdne proti výchozí hodnotě při užívání fezolinetantu v dávce 45 mg ve srovnání s placebem. Údaje z obou studií prokázaly statisticky významné snížení závažnosti středně silných až silných VMS do 4. a 12. týdne proti výchozí hodnotě při užívání fezolinetantu v dávce 45 mg ve srovnání s placebem.

Výsledky společného primárního cílového parametru (změna průměrné frekvence středně silných až silných VMS za 24 hodin do 4. a 12. týdne oproti výchozí hodnotě) ze studií SKYLIGHT 1 a 2 a z poolovaných studií jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Průměrná hodnota ve výchozím stavu a změna průměrné závažnosti středně silných až silných VMS za 24 hodin do 4. a 12. týdne oproti výchozímu stavu

Parametr	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Poolované studie (SKYLIGHT 1 a 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)
Výchozí hodnota						
Průměr (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)
Změna oproti výchozímu stavu do 4. týdne						
Průměr LS (SE)	-5,39 (0,30)	-3,32 (0,29)	-6,26 (0,33)	-3,72(0,33)	-5,79 (0,23)	-3,51(0,22)
Průměrné snížení v % ²	50,63 %	30,46 %	55,16 %	33,60 %	52,84 %	31,96 %
Rozdíl oproti placebu (SE)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
Hodnota p	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Změna oproti výchozímu stavu do 12. týdne						
Průměr LS (SE)	-6,44 (0,31)	-3,90 (0,31)	-7,50 (0,39)	-4,97(0,39)	-6,94 (0,25)	-4,43(0,25)
Průměrné snížení v % ²	61,35 %	34,97 %	64,27 %	45,35 %	62,80 %	40,18 %
Rozdíl oproti placebu (SE)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
Hodnota p	< 0,001 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.

Průměr LS: průměr nejmenších čtverců odhadnutý z analýzy kovariance na smíšeném modelu opakovaných měření; SD: směrodatná odchylka; SE: standardní chyba.

² Průměrné snížení v % je popisná statistika a nevychází ze smíšeného modelu.

Výsledky společných primárních cílových parametrů ze studií SKYLIGHT 1 a 2 a z poolovaných studií (změny průměrné závažnosti středně silných až silných VMS za 24 hodin do 4. a 12. týdne oproti výchozímu stavu) jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3. Průměrná hodnota ve výchozím stavu a změna průměrné závažnosti středně silných až silných VMS za 24 hodin do 4. a 12. týdne oproti výchozímu stavu

Parametr	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Poolované studie (SKYLIGHT 1 a 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)
Výchozí stav						
Průměr (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)
Změna oproti výchozímu stavu do 4. týdne						
Průměr LS (SE)	-0,46 (0,04)	-0,27 (0,04)	-0,61 (0,05)	-0,32 (0,05)	-0,53 (0,03)	-0,30 (0,03)
Rozdíl oproti placebu (SE)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
Hodnota p	0,002 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Změna oproti výchozímu stavu do 12. týdne						
Průměr LS (SE)	-0,57 (0,05)	-0,37 (0,05)	-0,77 (0,06)	-0,48 (0,06)	-0,67 (0,04)	-0,42 (0,04)
Rozdíl oproti placebu (SE)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
Hodnota p	0,007 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

Průměr LS: průměr nejmenších čtverců odhadnutý z analýzy kovariance na smíšeném modelu opakovaných měření; SD: směrodatná odchylka; SE: standardní chyba.

Bezpečnost: endometriální bezpečnost

V údajích vztahujících se k dlouhodobé bezpečnosti (ze studií SKYLIGHT 1, 2 a 4) byla bezpečnost fezolinetantu v dávce 45 mg pro endometrium hodnocena pomocí transvaginálního ultrazvuku a endometriálních biopsií (304 žen podstoupilo endometriální biopsii na začátku léčby a 52 týdnů po jejím zahájení).

Hodnocení endometriálních biopsií neodhalilo zvýšené riziko endometriální hyperplazie nebo maligního onemocnění podle předem stanovených kritérií endometriální bezpečnost). Transvaginální ultrazvuk neodhalil zvýšenou tloušťku endometria.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s fezolinetantem u všech podskupin pediatrické populace k léčbě středně silných až silných VMS souvisejících s menopauzou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých žen se hodnoty $C_{\max}$ a AUC fezolinetantu při dávkách mezi 20 a 60 mg jednou denně zvyšovaly úměrně s dávkou.

Při podávání jednou denně bylo ustálených plazmatických koncentrací fezolinetantu obecně dosaženo do 2. dne, s minimální akumulací fezolinetantu. Farmakokinetika fezolinetantu se v čase nemění.

Absorpce

Hodnoty $C_{\max}$ fezolinetantu je obvykle dosaženo od 1 do 4 hodin po podání dávky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice fezolinetantu po podání s jídlem s vysokým obsahem kalorií či tuku. Přípravek Veozá může být podáván s jídlem i bez jídla (viz bod 4.2).

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem (V_z/F) fezolinetantu je 189 l. Vazba fezolinetantu na plazmatické bílkoviny je nízká (51 %). Distribuce fezolinetantu do červených krvinek téměř odpovídá plazmě.

Biotransformace

Fezolinetant je primárně metabolizován enzymem CYP1A2 za vzniku hlavního oxidovaného metabolitu ES259564. ES259564 má přibližně 20násobně nižší aktivitu vůči lidskému receptoru NK3. Poměr metabolitu k původní látce se pohybuje od 0,7 do 1,8.

Eliminace

Zdánlivá clearance fezolinetantu v ustáleném stavu je 10,8 l/h. Po perorálním podání je fezolinetant dominantně eliminován močí (76,9 %) a v menší míře stolicí (14,7 %). Močí bylo z podané dávky fezolinetantu vylučováno 1,1 % v nezměněné podobě a 61,7 % v podobě ES259564. Efektivní poločas ($t_{1/2}$) fezolinetantu je u žen s VMS 9,6 hodiny.

Zvláštní populace

Vliv věku, rasy, tělesné hmotnosti a stavu menopauzy

Věk (od 18 do 65 let), rasa (černošská, asijská, ostatní), tělesná hmotnost (42 až 126 kg) ani stav menopauzy (premenopauzální, postmenopauzální) nemají žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku fezolinetantu.

Porucha funkce jater

Po podání jediné dávky 30 mg fezolinetantu ženám s chronickou poruchou funkce jater třídy A (lehkou) dle Childa a Puga se průměrná hodnota $C_{\max}$ fezolinetantu zvýšila 1,2násobně a hodnota $AUC_{\inf}$ se zvýšila 1,6násobně ve srovnání s ženami s normální funkcí jater. U žen s chronickou poruchou funkce jater třídy B (středně těžkou) dle Childa a Puga se průměrná hodnota $C_{\max}$ fezolinetantu snížila o 15 % a hodnota $AUC_{\inf}$ se zvýšila 2násobně. Hodnota $C_{\max}$ ES259564 se snížila u skupiny s lehkou i středně těžkou chronickou poruchou funkce jater, zatímco hodnoty $AUC_{\inf}$ a AUC_{last} se mírně zvýšily (méně než 1,2násobně).

Užívání fezolinetantu nebylo hodnoceno u pacientů s chronickou poruchou funkce jater třídy C (těžkou) dle Childa a Pugh.

Porucha funkce ledvin

Po podání jediné dávky 30 mg fezolinetantu nedošlo k žádným klinicky relevantním vlivům na expozici fezolinetantu (hodnoty C_{max} a AUC) u žen s lehkou (eGFR 60 až méně než 90 ml/min/1,73 m²) až těžkou (eGFR méně než 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin. Hodnota AUC ES259564 se u žen s lehkou poruchou funkce ledvin nezměnila, ale u žen se středně těžkou (eGFR 30 až méně než 60 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce ledvin se zvýšila 1,7- až 4,8násobně. Přípravek Veoza není doporučen u žen s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin, jelikož v této populaci není k dispozici dostatek údajů vztahujících se k dlouhodobé bezpečnosti.

Užívání fezolinetantu nebylo hodnoceno u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (eGFR méně než 15 ml/min/1,73 m²).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Toxicita po opakovaném podávání

Opakované podávání fezolinetantu potkanům a opicím vedlo k účinkům, které odpovídají primárnímu farmakologickému působení této látky (narušení estrogenového cyklu, nedostatek ovariální aktivity, snížená hmotnost dělohy a/nebo ovarií, atrofie dělohy). Tyto účinky byly pozorovány při vysokých úrovních expozice (> 10násobek očekávané klinické expozice při lidské terapeutické dávce 45 mg). U potkanů byly navíc pozorovány účinky na játra a štítnou žlázu, které jsou považovány za adaptivní odpověď na indukci enzymů a při absenci funkčního poškození a doprovodných nekrotických změn nejsou považovány za nežádoucí účinky. Nález hyperplazie folikulárních buněk štítné žlázy je považován za sekundární projev indukce jaterních enzymů v důsledku zvýšení metabolismu hormonů štítné žlázy, což vede ke zpětnovazebné stimulaci produkce tyreotropního hormonu v hypofýze a následnému zvýšení aktivity štítné žlázy. Je obecně akceptováno, že hlodavci jsou náchylnější k tomuto druhu toxicity pro štítnou žlázu vyvolané změnami na úrovni jater. Z toho důvodu nejsou tato zjištění považována za klinicky relevantní.

U opic byla po opakovaném podávání vysokých dávek (> 60násobek expozice člověka při lidské terapeutické dávce) pozorována trombocytopenie, v některých případech spojená s epizodami krvácení a regenerativní anemie.

Genotoxicita

Fezolinetant a jeho hlavní metabolit ES259564 nevykazovaly genotoxický potenciál v bakteriálním testu reverzní mutace *in vitro*, testu chromozomálních aberací *in vitro* ani mikronukleárním testu *in vivo*.

Karcinogenita

Ve 2leté studii karcinogenity na potkanech byla zjištěna zvýšená incidence adenomu z folikulárních buněk štítné žlázy (186násobek expozice člověka při lidské terapeutické dávce). Toto zvýšení je považováno za projev specifický pro potkany v důsledku indukce jaterních metabolizačních enzymů a nepředstavuje klinické riziko karcinogenity.

U obou druhů byla navíc pozorována zvýšená incidence výskytu thymomů, který mírně překročil historicky stanovené rozmezí hodnot. Tato zjištění však byla zaznamenána pouze při hladinách expozice významně převyšujících (> 50násobek) klinické expozice při lidské terapeutické dávce,

a proto nejsou považována za relevantní pro člověka.

Reprodukční a vývojová toxicita

Fezolinetant neměl ve studii na potkanech při expozici na úrovni 143násobku expozice člověka při lidské terapeutické dávce žádný vliv na fertilitu samic ani na časný embryonální vývoj.

Ve studiích zaměřených na embryonální a fetální vývojovou toxicitu byla zaznamenána letalita pro embrya při expozici na úrovni 128násobku lidské terapeutické dávky u potkanů, respektive 174násobku této dávky u králíků. U králíků se také projevila zvýšená pozdní resorpce a snížená hmotnost plodu při expozici na úrovni 28násobku lidské terapeutické dávky. U potkanů ani králíků se neprokázal teratogenní potenciál fezolinetantu. Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů byla pozorována zvýšená celková ztráta vrhu /potratů závislá na dávce při expozici na úrovni 36násobku očekávané klinické expozice při maximální doporučené dávce pro člověka, zatímco u potomstva samců bylo pozorováno snížení pohlavního dospívání při expozici na úrovni 204násobku maximální doporučené dávky pro člověka.

Po podání radioaktivně značeného fezolinetantu kojícím potkanům byla koncentrace radioaktivity v jejich mléce ve všech časových bodech vyšší než v plazmě, což dokládá vylučování fezolinetantu a/nebo jeho metabolitů do mateřského mléka.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Studie pro posouzení rizika pro životní prostředí prokázaly, že fezolinetant může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol (E 421)
Hyprolosa (E 463)
Částečně substituovaná hyprolosa (E 463a)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)
Mastek (E 553b)
Makrogol (E 1521)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC/Al jednodávkové blistry v krabičkách.

Velikosti balení: 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1 a 100 × 1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. prosince 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.