

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Veozá 45 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de fezolinetante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos redondos, vermelho-claros (aproximadamente 7 mm de diâmetro × 3 mm de espessura), com o logótipo da empresa e “645” em relevo no mesmo lado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Veozá é indicado para o tratamento de sintomas vasomotores (SVM) moderados a graves, associados à menopausa (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é de 45 mg, uma vez por dia.

O benefício do tratamento a longo prazo deve ser avaliado periodicamente, uma vez que a duração dos SVM pode variar de pessoa para pessoa.

#### *Dose em falta*

Se uma dose de Veozá for esquecida ou não for tomada à hora habitual, a dose em falta deve ser tomada assim que possível, a não ser que falem menos de 12 horas até à próxima dose agendada. Os indivíduos devem retomar o horário regular de toma do medicamento no dia seguinte.

#### *Idosos*

A segurança e eficácia de fezolinetante não foram estudadas em mulheres que iniciaram o tratamento com Veozá com mais de 65 anos de idade. Não é possível fornecer uma recomendação da dose para esta população.

#### *Compromisso hepático*

Não é recomendada qualquer modificação da dose em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe A Child-Pugh (ligeiro) (ver secção 5.2).

A utilização de Veozá não é recomendada em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado) ou C (grave). Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe C Child-Pugh (grave) (ver secção 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é recomendada qualquer modificação da dose em indivíduos com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou moderado (TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 5.2).

A utilização de Veoza não é recomendada em indivíduos com compromisso renal grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com doença renal terminal (TFGe menor que 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e a sua utilização não é recomendada nesta população (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Veoza na população pediátrica para a indicação de SVM moderados a graves, associados à menopausa.

### Modo de administração

Veoza deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, aproximadamente sempre à mesma hora, com ou sem alimentos e em conjunto com líquidos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser partidos, esmagados, nem mastigados, devido à ausência de dados clínicos nessas condições.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Utilização concomitante de inibidores moderados ou fortes do CYP1A2 (ver secção 4.5).
- Gravidez conhecida ou suspeita de gravidez (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Exame/consulta médica

Antes de iniciar ou retomar a administração de Veoza, deve ser realizado um diagnóstico cuidadoso e tem de ser obtida a história clínica completa (incluindo antecedentes familiares). Durante o tratamento, é necessário realizar avaliações periódicas de acordo com a prática clínica padrão.

#### Doença hepática

A utilização de Veoza não é recomendada em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado) ou C (grave). Não foram incluídas mulheres com doença hepática ativa ou compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado) ou C (grave) nos estudos da eficácia e segurança clínica com fezolinetante (ver secção 4.2) e não é possível extrapolar esta informação de forma fiável. A farmacocinética de fezolinetante foi estudada em mulheres com compromisso hepático crónico de Classe A Child-Pugh (ligeiro) ou B (moderado) (ver secção 5.2).

#### Lesão hepática induzida por fármacos (DILI)

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 fezolinetante, incluindo casos graves com aumento de bilirrubina total e sintomas sugestivos de lesão hepática. As provas da função hepática (PFH) elevadas e sintomas sugestivos de lesão hepática foram em geral reversíveis com a descontinuação da terapêutica. As PFH têm de ser efetuadas antes do início do tratamento com fezolinetante. O tratamento não deve ser iniciado se ALT ou AST for  $\geq 2$  x ULN ou se a bilirrubina total estiver elevada (p. ex.,  $\geq 2$  x ULN). Têm de ser efetuadas PFH mensais durante os primeiros três meses de tratamento, e após esse período, com base em avaliação clínica. Também têm de ser efetuadas PFH quando surgirem sintomas sugestivos de lesão hepática.

O tratamento deve ser descontinuado nas seguintes situações:

- Aumento de transaminase  $\geq 3$  x ULN com bilirrubina total  $> 2$  x ULN OU sintomas de lesão hepática.
- Aumento de transaminase  $> 5$  x ULN.

A monitorização da função hepática deve ser mantida até normalização.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de lesão hepática e devem ser aconselhados a contactar o seu médico imediatamente logo que surgirem.

#### Cancro da mama ou tumores malignos dependentes de estrogénio, conhecidos ou prévios

Não foram incluídas mulheres a receber tratamento oncológico (p. ex., quimioterapia, radioterapia, terapia anti-hormonal) para o cancro da mama ou outros tumores malignos dependentes de estrogénio, nos estudos clínicos. Consequentemente, a utilização de Veoza não é recomendada nesta população, uma vez que a segurança e a eficácia são desconhecidas.

Não foram incluídas nos estudos clínicos mulheres que tiveram previamente cancro da mama ou outros tumores malignos dependentes de estrogénio e que já não estão a receber tratamento oncológico. A decisão de tratar estas mulheres com Veoza deve basear-se numa avaliação do benefício-risco específica para cada indivíduo.

#### Utilização concomitante de terapia de substituição hormonal com estrogénios (excluindo preparações vaginais locais)

A utilização concomitante de fezolinetante e terapia de substituição hormonal com estrogénios não foi estudada e, por este motivo, a utilização concomitante não é recomendada.

#### Convulsões ou outras afeções convulsivas

Fezolinetante não foi estudado em mulheres com antecedentes de convulsões ou outras afeções convulsivas. Não ocorreram casos de convulsões ou afeções convulsivas durante os estudos clínicos. A decisão de tratar estas mulheres com Veoza deve basear-se numa avaliação do benefício-risco específica para cada indivíduo.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeito de outros medicamentos sobre fezolinetante

##### *Inibidores do CYP1A2*

Fezolinetante é metabolizado sobretudo pelo CYP1A2 e, em menor escala, pelo CYP2C9 e CYP2C19. A utilização concomitante de fezolinetante com medicamentos que sejam inibidores moderados ou fortes do CYP1A2 (p. ex., contraceptivos com etinilestradiol, mexiletina, enoxacina, fluvoxamina) aumenta a  $C_{max}$  e a AUC de fezolinetante.

A utilização concomitante de inibidores moderados ou fortes do CYP1A2 com Veoza é contraindicada (ver secção 4.3).

A coadministração com fluvoxamina, um inibidor forte do CYP1A2, resultou num aumento global de 1,8 vezes na  $C_{max}$  e um aumento de 9,4 vezes na AUC de fezolinetante; não foi observado nenhuma mudança no  $t_{max}$ . Dado o largo efeito de um inibidor forte do CYP1A2 e os modelos de apoio, espera-se que o aumento nas concentrações de fezolinetante seja um fator clínico preocupante também após a utilização concomitante com inibidores moderados do CYP1A2 (ver secção 4.3). No entanto, não se espera que o aumento previsto da exposição ao fezolinetante seja clinicamente relevante após a utilização concomitante com inibidores fracos do CYP1A2.

### *Indutores do CYP1A2*

#### Dados in vivo

O consumo de tabaco (indutor moderado do CYP1A2) diminuiu a  $C_{max}$  de fezolinetante para uma razão da média geométrica dos mínimos quadrados (LS) de 71,74%, enquanto a AUC diminuiu para uma razão da média geométrica dos LS de 48,29%. Os dados da eficácia não indicaram diferenças relevantes entre fumadores e não fumadores. Não é recomendada qualquer modificação da dose nos fumadores.

### *Transportadores*

#### Dados in vitro

Fezolinetante não é um substrato da glicoproteína P (gp-P). O metabolito principal ES259564 é um substrato da gp-P.

### Efeito de fezolinetante sobre outros medicamentos

### *Enzimas do citocromo P450 (CYP)*

#### Dados in vitro

Fezolinetante e ES259564 não são inibidores do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Fezolinetante e ES259564 não são indutores do CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

### *Transportadores*

#### Dados in vitro

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

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Veozza é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Se ocorrer uma gravidez durante a utilização de Veozza, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de fezolinetante em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). As mulheres em perimenopausa com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes. Recomendam-se contraceptivos não hormonais para esta população.

### Amamentação

Veozza não é indicado durante a lactação.

Desconhece-se se fezolinetante e os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de fezolinetante e/ou dos respetivos metabolitos no leite de animais (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Veozza, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de fezolinetante na fertilidade humana. No estudo da fertilidade em ratos do sexo feminino, fezolinetante não afetou a fertilidade (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de fezolinetante sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou

desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com fezolinetante 45 mg foram diarreia (3,2%) e insónia (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 fezolinetante 45 mg. A reação adversa mais grave foi uma reação de adenocarcinoma do endométrio (0,1%).

As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação de fezolinetante 45 mg foram alanina aminotransferase (ALT) aumentada (0,3%) e insónia (0,2%).

##### Lista tabelada de reações adversas

A segurança de fezolinetante foi estudada em 2203 mulheres com SVM associados à menopausa, as quais receberam fezolinetante, 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 sistemas de órgãos. As categorias de frequência estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\ 000$ ); e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1. Reações adversas com fezolinetante 45 mg**

<b>Classes de sistemas de órgãos (SOC) segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Categoria de frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, dor abdominal
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Alanina aminotransferase (ALT) aumentada, Aspartato aminotransferase (AST) aumentada*
	Desconhecida	Lesão hepática induzida por fármacos (DILI)*

\*Ver Descrição de reações adversas selecionadas.

##### Descrição de reações adversas selecionadas

###### *ALT aumentada/AST aumentada/DILI*

Em ensaios clínicos, foi observado aumento dos níveis de ALT  $> 3$  x ULN em 2,1% das mulheres que receberam fezolinetante comparativamente a 0,8% das mulheres que receberam placebo. Foi observado aumento dos níveis de AST  $> 3$  x ULN em 1,0% das mulheres que receberam fezolinetante comparativamente a 0,4% das mulheres que receberam placebo.

Foram notificados casos graves com aumento de ALT e/ou AST ( $> 10$  x ULN) com aumento concomitante de bilirrubina e/ou fosfatase alcalina (ALP) após a comercialização. Em alguns casos, provas da função hepática elevadas estiveram associadas a sinais e sintomas sugestivos de lesão hepática como fadiga, prurido, icterícia, urina escura, fezes claras, náuseas, vômito, apetite diminuído e/ou dor abdominal (ver secção 4.4).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Foram testadas doses de fezolinetante até 900 mg em estudos clínicos em mulheres saudáveis. Na dose de 900 mg, foram observados casos de cefaleia, náuseas e parestesia.

Em caso de sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado cuidadosamente, e o tratamento de suporte deve ser considerado com base nos sinais e sintomas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

#### Mecanismo de ação

Fezolinetante é um antagonista seletivo não hormonal do recetor da neurocinina 3 (NK3). Bloqueia a ligação da neurocinina B (NKB) nos neurónios kisspeptina/neurocinina B/dinorfina (KNDy), tendo o efeito pressuposto de restaurar o equilíbrio da atividade neuronal KNDy no centro termorregulador do hipotálamo.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nas mulheres pós-menopausa, tratadas com fezolinetante, foi observada uma diminuição temporária dos níveis da hormona luteinizante (LH). Não foram observadas tendências claras ou alterações clinicamente relevantes nas hormonas sexuais medidas (hormona foliculostimulante (FSH), testosterona, estrogénio e sulfato de deidroepiandrosterona) em mulheres pós-menopausa.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Eficácia: efeitos nos SVM*

Os efeitos de fezolinetante foram estudados em mulheres pós-menopausa com SVM moderados a graves em dois estudos de fase 3, aleatorizados, controlados por placebo, com dupla ocultação e duração de 12 semanas, de desenho idêntico, seguidos de um período de tratamento de extensão de 40 semanas (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 e SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302). Os estudos incluíram mulheres que apresentavam uma média mínima de 7 SVM moderados a graves por dia.

A população do estudo incluiu mulheres pós-menopausa, definidas como mulheres com amenorreia durante  $\geq 12$  meses consecutivos (70,1%) ou amenorreia durante  $\geq 6$  meses com FSH  $> 40$  UI/l (4,1%)

ou submetidas a ooforectomia bilateral há  $\geq 6$  semanas antes da visita de seleção (16,1%).

A população do estudo incluiu mulheres pós-menopausa com um ou mais dos seguintes: terapia de substituição hormonal (TSH) prévia (19,9%), ooforectomia prévia (21,6%), ou histerectomia prévia (32,1%).

Nos estudos, um total de 1022 mulheres pós-menopausa (81% caucasianas, 17% negras, 1% asiáticas, 24% hispânicas/latinas, com idade  $\geq 40$  anos e  $\leq 65$  anos e uma idade média de 54 anos) foram aleatorizadas e estratificadas de acordo com o estado de tabagismo (17% fumadoras).

Os 4 parâmetros de eficácia coprimários nos dois estudos foram a alteração, em relação ao valor basal, da frequência e da gravidade de SVM moderados a graves nas semanas 4 e 12, conforme definido pelas linhas de orientação da *Food and Drug Administration* (FDA) e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Cada estudo demonstrou uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante ( $\geq 2$  afrontamentos por 24 horas), em relação ao valor basal, da frequência de SVM moderados a graves nas semanas 4 e 12 com fezolinetante 45 mg, comparativamente ao placebo. Os dados dos estudos demonstraram uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante, em relação ao valor basal, da gravidade de SVM moderados a graves nas semanas 4 e 12 com fezolinetante 45 mg, comparativamente ao placebo.

A Tabela 2 mostra os resultados da medida coprimária de alteração, em relação ao valor basal, da frequência média de SVM moderados a graves por 24 horas nas semanas 4 e 12 dos estudos SKYLIGHT 1 e 2 e dos estudos combinados.

**Tabela 2. Valor basal médio e alteração nas semanas 4 e 12, em relação ao valor basal, da frequência média de SVM moderados a graves por 24 horas**

Parâmetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudos combinados (SKYLIGHT 1 e 2)	
	Fezolinetante 45 mg (n = 174)	Placebo (n = 175)	Fezolinetante 45 mg (n = 167)	Placebo (n = 167)	Fezolinetante 45 mg (n = 341)	Placebo (n = 342)
<b>Valor basal</b>						
Valor médio (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)
<b>Alteração na semana 4 em relação ao valor basal</b>						
Média LS (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)
% de redução média <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	--	< 0,001 <sup>1</sup>	--	< 0,001	--
<b>Alteração na semana 12 em relação ao valor basal</b>						
Média LS (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)
% de redução média <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	--	< 0,001 <sup>1</sup>	--	< 0,001	--

<sup>1</sup> Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 com ajuste para multiplicidade.

Média LS: média dos mínimos quadrados calculada com base num modelo misto para análise da covariância de medições repetidas; DP: desvio padrão; EP: erro padrão.

<sup>2</sup> A % de redução média é uma estatística descritiva, não derivada do modelo misto.

A Tabela 3 mostra os resultados da medida coprimária de alteração, em relação ao valor basal, da gravidade média de SVM moderados a graves por 24 horas nas semanas 4 e 12 dos estudos SKYLIGHT 1 e 2 e dos estudos combinados.

**Tabela 3. Valor basal médio e alteração nas semanas 4 e 12, em relação ao valor basal, da gravidade média de SVM moderados a graves por 24 horas**

Parâmetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudos combinados (SKYLIGHT 1 e 2)	
	Fezolinetante 45 mg (n = 174)	Placebo (n = 175)	Fezolinetante 45 mg (n = 167)	Placebo (n = 167)	Fezolinetante 45 mg (n = 341)	Placebo (n = 342)
<b>Valor basal</b>						

Parâmetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudos combinados (SKYLIGHT 1 e 2)	
	Fezolinetante 45 mg (n = 174)	Placebo (n = 175)	Fezolinetante 45 mg (n = 167)	Placebo (n = 167)	Fezolinetante 45 mg (n = 341)	Placebo (n = 342)
Valor médio (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)
<b>Alteração na semana 4 em relação ao valor basal</b>						
Média LS (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 <sup>1</sup>	--	< 0,001 <sup>1</sup>	--	< 0,001	--
<b>Alteração na semana 12 em relação ao valor basal</b>						
Média LS (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 <sup>1</sup>	--	< 0,001 <sup>1</sup>	--	< 0,001	--

<sup>1</sup> Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 com ajuste para multiplicidade.

Média LS: média dos mínimos quadrados calculada com base num modelo misto para análise da covariância de medições repetidas; DP: desvio padrão; EP: erro padrão.

### *Segurança: segurança do endométrio*

Nos dados da segurança a longo prazo (SKYLIGHT 1, 2 e 4), a segurança do endométrio de fezolinetante 45 mg foi avaliada através de ecografias transvaginais e biopsias do endométrio (foram efetuadas biopsias do endométrio em 304 mulheres, no início do estudo e após o início do estudo, durante as 52 semanas de tratamento).

As avaliações através de biopsias do endométrio não identificaram um risco aumentado de hiperplasia ou tumor maligno do endométrio, de acordo com os critérios de segurança do endométrio pré-especificados. As ecografias transvaginais não revelaram um aumento da espessura do endométrio.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com fezolinetante em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento de SVM moderados a graves associados à menopausa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

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

Após a dosagem uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário de fezolinetante foram geralmente atingidas ao dia 2, com acumulação mínima de fezolinetante. A farmacocinética de fezolinetante não se altera ao longo do tempo.

### Absorção

A  $C_{max}$  de fezolinetante é habitualmente atingida 1 a 4 horas após a administração. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de fezolinetante após a administração de uma refeição de alto teor calórico e lipídico. Veza pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

### Distribuição

O volume de distribuição aparente médio ( $V_z/F$ ) de fezolinetante é de 189 l. Fezolinetante apresenta uma baixa ligação a proteínas plasmáticas (51%). A distribuição de fezolinetante nos eritrócitos é quase idêntica à observada no plasma.

## Biotransformação

Fezolinetante é metabolizado sobretudo pelo CYP1A2, produzindo o metabolito oxidado principal ES259564. O ES259564 tem um efeito aproximadamente 20 vezes menos potente no recetor humano da NK3. O rácio metabolito/molécula original situa-se entre 0,7 e 1,8.

## Eliminação

A clearance aparente no estado estacionário de fezolinetante é de 10,8 l/h. Após a administração por via oral, fezolinetante é eliminado principalmente na urina (76,9%) e, em menor escala, nas fezes (14,7%). Na urina, em média, 1,1% da dose de fezolinetante administrada foi excretada sem alteração e 61,7% da dose administrada foi excretada como ES259564. A semivida efetiva ( $t_{1/2}$ ) de fezolinetante é de 9,6 horas em mulheres com SVM.

## Populações especiais

### *Efeitos da idade, raça, peso corporal e estado pós-menopausa*

Não existem efeitos clinicamente relevantes da idade (18 a 65 anos), raça (negra, asiática, outra), peso corporal (42 a 126 kg), ou estado pós-menopausa (pré, pós-menopausa) sobre a farmacocinética de fezolinetante.

### *Compromisso hepático*

Após a administração de uma dose única de 30 mg de fezolinetante em mulheres com compromisso hepático crónico de Classe A Child-Pugh (ligeiro), a  $C_{max}$  e a  $AUC_{inf}$  médias de fezolinetante tiveram um aumento de 1,2 vezes e 1,6 vezes, respetivamente, em comparação com mulheres com função hepática normal. Em mulheres com compromisso hepático crónico de Classe B Child-Pugh (moderado), a  $C_{max}$  média de fezolinetante teve uma diminuição de 15% e a  $AUC_{inf}$  média de fezolinetante teve um aumento de 2 vezes. A  $C_{max}$  de ES259564 diminuiu nos grupos com compromisso hepático crónico ligeiro e moderado, enquanto a  $AUC_{inf}$  e  $AUC_{last}$  aumentaram ligeiramente menos de 1,2 vezes.

Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático crónico de Classe C Child-Pugh (grave).

### *Compromisso renal*

Após a administração de uma dose única de 30 mg de fezolinetante, não se observou qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao fezolinetante ( $C_{max}$  e AUC) em mulheres com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 a menor que 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a grave (TFGe menor que 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). A AUC do ES259564 não mostrou alterações em mulheres com compromisso renal ligeiro, mas aumentou aproximadamente 1,7 a 4,8 vezes em mulheres com compromisso renal moderado (TFGe de 30 a menor que 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e grave. A utilização de Veoza não é recomendada em mulheres com compromisso renal grave ou com doença renal terminal, devido à falta de dados de segurança a longo prazo nesta população.

Fezolinetante não foi estudado em indivíduos com doença renal terminal (TFGe menor que 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

## Toxicidade de dose repetida

A administração repetida de fezolinetante a ratos e macacos mostrou efeitos consistentes com a ação farmacológica primária (interrupções do ciclo estral, falta de atividade ovárica, peso uterino e/ou

ovário diminuído, atrofia uterina). Estes efeitos foram observados com níveis de exposição elevados (> 10 vezes o nível de exposição clínica previsto com a dose terapêutica humana de 45 mg). Adicionalmente, nos ratos, foram observados efeitos secundários no fígado e na tiroide que são considerados como uma resposta adaptativa à indução enzimática, os quais foram considerados não adversos devido à ausência de compromisso funcional e de alterações necróticas associadas. A observação de hiperplasia das células foliculares tiroideias é considerada um resultado da indução enzimática hepática devido ao aumento do metabolismo da hormona tiroideia, o que resulta num *feedback* positivo para a hipófise no sentido de estimular a produção da tirotropina e aumentar a atividade da tiroide. De um modo geral, é aceite que os roedores são mais sensíveis a este tipo de toxicidade tiroideia mediada pelo fígado, comparativamente aos humanos, não se antecipando que estas observações sejam clinicamente relevantes.

Nos macacos, foi observada trombocitopenia, por vezes associada a episódios hemorrágicos e anemia regenerativa, após a administração repetida de níveis de dose elevados (> 60 vezes o nível de exposição humana com a dose terapêutica humana).

### Genotoxicidade

Fezolinetante e o respetivo metabolito principal, ES259564, não mostraram potencial genotóxico no teste de mutação reversa bacteriana *in vitro*, no teste de aberração cromossomática *in vitro* e no teste de micronúcleo *in vivo*.

### Carcinogenicidade

Foi observado um aumento na incidência de adenoma das células foliculares tiroideias num estudo da carcinogenicidade em ratos com duração de 2 anos (186 vezes o nível de exposição humana com a dose terapêutica humana). O aumento é considerado um efeito específico dos ratos, derivado da indução das enzimas metabólicas dos hepatócitos, e não constitui um risco carcinogénico clínico.

Adicionalmente, foi observado um aumento da incidência de timomas, que excedeu ligeiramente o intervalo de controlo histórico, em ambas as espécies. No entanto, estas observações foram apenas registadas com níveis de exposição significativamente superiores (> 50 vezes) ao nível de exposição clínica com a dose terapêutica humana, e consequentemente, não se antecipa que sejam relevantes para os humanos.

### Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Fezolinetante não teve qualquer efeito sobre a fertilidade feminina ou no desenvolvimento embrionário inicial no estudo em ratos, com níveis de exposição de 143 vezes o nível de exposição humana com a dose terapêutica humana.

Nos estudos de toxicidade para o desenvolvimento embriofetal, foi observada letalidade embrionária com níveis de exposição de 128 a 174 vezes o nível de exposição com a dose terapêutica humana, em ratos e coelhos, respetivamente. Os coelhos também mostraram um aumento da reabsorção tardia e diminuição do peso fetal com níveis de exposição de 28 vezes o nível de exposição com a dose terapêutica humana. Fezolinetante não mostrou potencial teratogénico nos ratos ou coelhos. Nos estudos do desenvolvimento pré e pós-natal nos ratos, foi observado um aumento da perda total de ninhadas/abortos com níveis de exposição de 36 vezes prevista na exposição clínica na dose humana máxima recomendada, enquanto na maturação sexual na descendência masculina foi observado 204 vezes o nível de exposição na dose terapêutica máxima humana recomendada.

Após a administração de fezolinetante marcado radioativamente a ratos a amamentar, a concentração de radioatividade no leite foi maior do que a observada no plasma, em todos os momentos de medição, indicando que fezolinetante e/ou os respetivos metabolitos são excretados no leite materno.

### Avaliação do risco ambiental

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que fezolinetante pode representar um risco para o meio aquático (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Manitol (E421)  
Hidroxiopropil celulose (E463)  
Hidroxiopropil celulose de baixa substituição (E463a)  
Celulose microcristalina (E460)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Película de revestimento

Hipromelose (E464)  
Talco (E553b)  
Macrogol (E1521)  
Dióxido de titânio (E171)  
Vermelho de óxido de ferro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters em doses unitárias em PA/alumínio/PVC/alumínio, em embalagens.

Tamanhos das embalagens: 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1 e 100 × 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Este medicamento pode representar um risco para o meio aquático (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Países Baixos

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 07 de Dezembro de 2023

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

02/2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.