

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VEOZA comprimidos recubiertos 45 mg (Fezolinetant)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 45 mg de fezolinetant.

Ver sección 6.1 para consultar la lista completa de excipientes.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimido circular, recubierto con una película de color rojo claro, grabado con el logo de la compañía y “645” en el mismo lado

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VEOZA está indicado para el tratamiento de síntomas vasomotores (SVM) moderados a graves asociados con la menopausia (ver sección 5.1).

4.2 Posología y método de administración

Posología

La dosis recomendada es 45 mg una vez al día.

El beneficio de un tratamiento a largo plazo se debe evaluar periódicamente, ya que la duración de los SVM puede variar según la persona.

Dosis olvidada

Si se olvida tomar una dosis de VEOZA o no la toma a la hora indicada, se debe tomar la dosis olvidada lo antes posible, a menos que queden menos de 12 horas para la siguiente dosis programada. Las personas deben volver a su horario habitual al día siguiente.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La seguridad y eficacia de Fezolinetant no se han estudiado en mujeres mayores de 65 años que inician el tratamiento con VEOZA. No se puede hacer una recomendación posológica para esta población.

Insuficiencia hepática

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase A (leve) (ver sección 5.2).

No se recomienda el uso de VEOZA en pacientes con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Class B (moderada) o C (grave). No se ha estudiado Fezolinetant en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C (grave) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) o moderada (TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 5.2).

No se recomienda el uso de VEOZA en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m²). Fezolinetant no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal (TFGe inferior a 15 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No existe ningún uso pertinente de VEOZA en la población pediátrica para la indicación del SMV moderado a grave asociado a la menopausia.

Forma de administración

VEOZA debe administrarse por vía oral una vez al día aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos, y debe tomarse con líquidos. Los comprimidos deben tragarse enteros sin romperlos, triturarlos o masticarlos debido a la ausencia de datos en estas condiciones.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (ver sección 4.5).
- Sospecha de embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales

Examen médico/consulta

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con VEOZA, se debe hacer un diagnóstico preciso y elaborar un historial médico completo (que incluya los antecedentes familiares). Durante el tratamiento se recomienda realizar controles periódicos de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Enfermedad hepática

No se recomienda el uso de Veoza en pacientes con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase B (moderada) o Clase C (grave). Las mujeres con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase B (moderada) o Clase C (grave) no fueron incluidas en los estudios clínicos de eficacia y seguridad con fezolinetant (ver sección 4.2) y esta información no se puede extrapolar de manera confiable. La farmacocinética de fezolinetant ha sido estudiada en mujeres con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase A (leve) y Clase B (moderada) (ver sección 5.2). Se recomienda la monitorización de la función hepática en mujeres con trastorno hepático conocido o sospecha del mismo durante el tratamiento.

Elevaciones de ALT y AST

Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica se elevaron al menos 3 veces el límite superior normal (LSN) en el 2,1% de las mujeres que recibieron fezolinetant en comparación con el 0,8% de las mujeres que recibieron placebo. Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) sérica se elevaron al menos 3 veces el LSN en el 1,0% de las mujeres que recibieron fezolinetant en comparación con el 0,4% de las mujeres que recibieron placebo (ver sección 4.8). Las elevaciones en ALT y/o AST no estuvieron acompañadas de un aumento en la bilirrubina (superior a dos veces el LSN, es decir, no hubo casos de ley de Hy) con fezolinetant. Las mujeres con elevaciones de ALT o AST por lo general fueron asintomáticas. Los niveles de transaminasas volvieron a los niveles previos al tratamiento (o próximos a estos) sin secuelas tanto con la continuación del tratamiento como tras la interrupción o suspensión del mismo. Las alteraciones agudas de las pruebas hepáticas pueden requerir la interrupción del uso de Veoza hasta que las pruebas hepáticas recuperen la normalidad.

Cáncer de mama o neoplasias malignas estrógeno-dependientes conocidos o previos

En los estudios clínicos no se han incluido a mujeres sometidas a tratamiento oncológico (p. ej., quimioterapia, radioterapia, terapia antihormonal) para cáncer de mama u otras neoplasias malignas estrógeno-dependientes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Veoza en esta población, ya que se desconocen la seguridad y eficacia.

Las mujeres con cáncer de mama previo u otras neoplasias malignas estrógeno-dependientes y que ya no siguen ningún tratamiento oncológico no se han incluido en los estudios clínicos. La decisión de tratar a estas mujeres con Veoza debe basarse en una consideración riesgo-beneficio para la paciente.

Uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal con estrógenos (se excluyen los preparados vaginales locales)

No se ha estudiado el uso concomitante de fezolinetant y la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, por lo que no se recomienda el uso concomitante.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Crisis u otros trastornos convulsivos

Fezolinetant no ha sido estudiado en mujeres con antecedentes de crisis u otros trastornos convulsivos. No hubo casos de crisis o trastornos convulsivos durante los estudios clínicos. La decisión de tratar a estas mujeres con Veoza se debe basar en una consideración riesgo-beneficio para la paciente.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que este medicamento es exclusivamente para mujeres menopáusicas.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre fezolinetant

Inhibidores de CYP1A2

Fezolinetant se metaboliza principalmente por CYP1A2 y en menor medida por CYP2C9 y CYP2C19. El uso concomitante de fezolinetant con medicamentos que son inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (p. ej., anticonceptivos que contengan etinilestradiol, mexiletina, enoxacina, fluvoxamina) aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de fezolinetant.

El uso concomitante de inhibidores de CYP1A2 moderados o potentes con Veoza está contraindicado (see section 4.3).

La administración concomitante con fluvoxamina, un inhibidor potente de CYP1A2, dio como resultado un aumento general de 1,8 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ de fezolinetant y 9,4 veces en el AUC; no se observó ningún cambio en el $t_{m\acute{a}x}$. Dado el gran efecto de un inhibidor potente de CYP1A2 y un modelo de apoyo, se espera que el aumento en las concentraciones de fezolinetant tenga relevancia clínica, también tras el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP1A2 (ver sección 4.3). Sin embargo, no se espera que el aumento en la exposición a fezolinetant sea clínicamente relevante tras el uso concomitante con inhibidores débiles de CYP1A2.

Inductores de CYP1A2

Datos in vivo

El tabaco (inductor moderado de CYP1A2) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de fezolinetant a un cociente de la media geométrica de mínimos cuadrados (MC) del 71,74%, mientras que el AUC disminuyó a un cociente de la media geométrica de mínimos cuadrados del 48,29%. Los datos de eficacia no señalaron diferencias relevantes entre fumadoras y no fumadoras. No se recomienda modificar la dosis en fumadoras.

Transportadores

Datos in vitro

Fezolinetant no es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). El metabolito principal ES259564 es un sustrato de la P-gp.

Efecto de fezolinetant en otros medicamentos

Enzimas citocromo P450 (CYP)

Datos in vitro

Fezolinetant y ES259564 no son inhibidores de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4. Fezolinetant y ES259564 no son inductores CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Transportadores

Datos in vitro

Fezolinetant y ES259564 no son inhibidores de la P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 y MATE2-K (IC₅₀ >70 µmol/l). Fezolinetant inhibió OAT1 y OAT3 con valores IC₅₀ de 18,9 µmol/l (30 × C_{máx,u}) y 27,5 µmol/l (44 × C_{máx,u}), respectivamente. ES259564 no inhibe OAT1 y OAT3 (IC₅₀ >70 µmol/l).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

VEOZA está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el uso de VEOZA, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato.

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de fezolinetant en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Las mujeres perimenopáusicas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Para esta población se recomiendan anticonceptivos no hormonales.

Lactancia

VEOZA no está indicado durante la lactancia.

Se desconoce si fezolinetant y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que fezolinetant y/o sus metabolitos se excretan en la leche de animales (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para un lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con VEOZA tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de fezolinetant en la fertilidad humana. En el estudio de fertilidad en ratas hembra, fezolinetant no afectó a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fezolinetant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con fezolinetant 45 mg fueron diarrea (3,2%) e insomnio (3,0%).

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

No se notificaron reacciones adversas graves con una incidencia superior al 1% en la población total del estudio. Se notificaron cuatro reacciones adversas graves con fezolinetant 45 mg. La reacción adversa más grave fue un acontecimiento de adenocarcinoma endometrial (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión de la dosis con fezolinetant 45 mg fueron alanina aminotransferasa (ALT) elevada (0,3%) e insomnio (0,2%).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de fezolinetant se ha estudiado en 2203 mujeres con SVM asociados con la menopausia que recibieron fezolinetant una vez al día en estudios clínicos de fase 3.

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran a continuación por categoría de frecuencia en cada clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas para fezolinetant 45 mg

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal
Investigaciones	Frecuentes	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada, aspartato aminotransferasa (AST) elevada

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no esté incluido en este folleto. Usted puede notificar reacciones adversas directamente por email a: safety-chile@astellas.com o directamente en el sitio web www.ispch.cl. Al reportar reacciones adversas, usted ayuda a proveer más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9 Sobredosis

Se han probado dosis de fezolinetant de hasta 900 mg en estudios clínicos en mujeres sanas. En dosis de 900 mg, se observaron cefalea, náuseas y parestesia.

En caso de sobredosis, se debe monitorizar estrechamente a la paciente y considerar un tratamiento de apoyo según los signos y síntomas.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos ginecológicos, otros productos ginecológicos, código ATC: G02CX06.

Mecanismo de acción

Fezolinetant es un antagonista selectivo no hormonal del receptor de neuroquinina 3 (NK3). Bloquea la unión de la neuroquinina B (NKB) en la neurona kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina (KNDy), lo que se postula que restablece el equilibrio de la actividad neuronal KNDy en el centro termorregulador del hipotálamo

Efectos farmacodinámicos

En mujeres postmenopáusicas en tratamiento con fezolinetant, se observó una disminución transitoria de los niveles de la hormona luteinizante (HL). No se observaron tendencias claras o cambios clínicamente relevantes en las hormonas sexuales medidas (hormona foliculoestimulante (FSH), testosterona, estrógeno y dehidroepiandrosterona sulfato) en mujeres postmenopáusicas.

Eficacia clínica y seguridad

Eficacia: Efectos sobre SVM

Se estudiaron los efectos de fezolinetant en mujeres postmenopáusicas con SVM de moderados a graves en dos estudios de fase 3, de 12 semanas de duración, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, de diseño idéntico, seguidos de un periodo de tratamiento de 40 semanas (SKYLIGHT 1: 2693-CL-0301 y SKYLIGHT 2: 2693-CL-0302). Se incluyó en los estudios a mujeres que presentaban un promedio mínimo de 7 SVM de moderados a graves al día.

La población del estudio incluía mujeres postmenopáusicas, lo que se define como tener amenorrea durante ≥ 12 meses consecutivos (70,1%) o amenorrea durante ≥ 6 meses con $FSH > 40$ UI/l (4,1%) o que se hayan sometido a una ooforectomía bilateral ≥ 6 semanas antes de la visita de selección (16,1%).

La población del estudio incluía mujeres postmenopáusicas con una o más de las siguientes condiciones: uso previo de terapia de reemplazo hormonal (TRH) (19,9%), ooforectomía previa (21,6%) o histerectomía previa (32,1%).

En los estudios, un total de 1022 mujeres postmenopáusicas (81% caucásicas, 17% de raza negra, 1% asiáticas, 24% etnia hispana/latina y de edad ≥ 40 años y ≤ 65 años, con una edad media de 54 años) se aleatorizaron y estratificaron según el hábito de fumar (17% de fumadoras).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)

Las 4 variables coprimarias de eficacia para ambos estudios fueron el cambio respecto al inicio en la frecuencia y la gravedad de los SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12, tal y como se define en las directrices de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). En cada estudio, se demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa (≥ 2 sofocos en 24 horas) respecto al inicio en la frecuencia de los SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12 para fezolinetant 45 mg, en comparación con placebo. Los datos de los estudios mostraron una reducción estadísticamente significativa respecto al inicio en la gravedad de los SVM de moderados a graves en las semanas 4 y 12 para fezolinetant 45 mg, en comparación con placebo.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de la variable coprimaria para el cambio respecto al inicio hasta las semanas 4 y 12 en la frecuencia media de los SVM de moderados a graves cada 24 horas de los estudios SKYLIGHT 1 y 2 y de estos estudios agrupados.

Tabla 2. Media al inicio y cambio desde el inicio hasta las semanas 4 y 12 para la frecuencia media de los SVM de moderados a graves cada 24 horas

Parámetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Estudios agrupados (SKYLIGHT 1 y 2)	
	Fezolinetant 45 mg (n=174)	Placebo (n=175)	Fezolinetant 45 mg (n=167)	Placebo (n=167)	Fezolinetant 45 mg (n=341)	Placebo (n=342)
Baseline						
Media (DE)	10,44 (3,92)	10,51 (3,79)	11,79 (8,26)	11,59 (5,02)	11,10 (6,45)	11,04 (4,46)
Cambio desde el inicio hasta la semana 4						
Media de MC (EE)	-5,39 (0,30)	-3,32 (0,29)	-6,26 (0,33)	-3,72 (0,33)	-5,79 (0,23)	-3,51 (0,22)
Reducción media % ²	50,63%	30,46%	55,16%	33,60%	52,84%	31,96%
Diferencia vs placebo (EE)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
Valor p	< 0,001 ^o	--	< 0,001 ^o	--	< 0,001	--
Parámetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Pooled studies (SKYLIGHT 1 and 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)
Cambio desde el inicio hasta la semana 12						
Media de MC (EE)	-6,44 (0,31)	-3,90 (0,31)	-7,50 (0,39)	-4,97 (0,39)	-6,94 (0,25)	-4,43 (0,25)
Reducción media % ²	61,35%	34,97%	64,27%	45,35%	62,80%	40,18%
Diferencia vs placebo (EE)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
Valor p	< 0,001 ^o	--	< 0,001 ^o	--	< 0,001	--

¹ Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste por multiplicidad.
 Media de MC: La media de mínimos cuadrados estimada de un modelo mixto para análisis de medidas repetidas de la covarianza; DE: Desviación estándar; EE: Error estándar.

² La reducción media % es una estadística descriptiva y no del modelo mixto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

La Tabla 3 muestra los resultados de la variable coprimaria para el cambio respecto al inicio hasta las semanas 4 y 12 en la gravedad media de los SVM de moderados a graves cada 24 horas de los estudios SKYLIGHT 1 y 2 y de estos estudios agrupados.

Tabla 3. Media al inicio y cambio desde el inicio hasta las semanas 4 y 12 para la gravedad media de los SVM de moderados a graves cada 24 horas

Parámetro	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Pooled studies (SKYLIGHT 1 and 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)
Inicio						
Media (DE)	2,40 (0,35)	2,43 (0,35)	2,41 (0,34)	2,41 (0,32)	2,40 (0,35)	2,42 (0,34)
Cambio desde inicio a semana 4						
Media de MC (EE)	-0,46 (0,04)	-0,27 (0,04)	-0,61 (0,05)	-0,32 (0,05)	-0,53 (0,03)	-0,30 (0,03)
Diferencia vs placebo (EE)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
Valor p	0,002 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--
Cambio desde el inicio a semana 12						
Media de MC (EE)	-0,57 (0,05)	-0,37 (0,05)	-0,77 (0,06)	-0,48 (0,06)	-0,67 (0,04)	-0,42 (0,04)
Diferencia vs placebo (EE)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
Valor p	0,007 ¹	--	< 0,001 ¹	--	< 0,001	--

¹ Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste por multiplicidad. Media de MC: La media de mínimos cuadrados estimada de un modelo mixto para análisis de medidas repetidas de la covarianza; DE: Desviación estándar; EE: Error estándar.

Seguridad: Seguridad endometrial

En los datos de seguridad a largo plazo (SKYLIGHT 1, 2 y 4), se evaluó la seguridad endometrial de fezolinetant 45 mg mediante una ecografía transvaginal y biopsias endometriales (304 mujeres se sometieron a biopsias endometriales al inicio y posteriormente durante 52 semanas de tratamiento).

Las evaluaciones de biopsia endometrial no identificaron mayor riesgo de hiperplasia endometrial o malignidad según los criterios previamente especificados para la seguridad endometrial. La ecografía transvaginal no reveló mayor grosor endometrial.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En mujeres sanas, la C_{máx} de fezolinetant y el AUC aumentaron de forma proporcional con dosis de entre 20 y 60 mg una vez al día.

Tras la administración de una dosis diaria, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de fezolinetant se alcanzaron por lo general el día 2, con una acumulación mínima de fezolinetant. La farmacocinética de fezolinetant no cambia con el tiempo.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Absorción

La $C_{m\acute{a}x}$ de fezolinetant se suele alcanzar de 1 a 4 horas después de la dosis. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de fezolinetant tras la administración de una comida alta en calorías y alta en grasas. VEOZA puede administrarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen aparente medio de distribución (V_z/F) de fezolinetant es 189 l. La unión a proteínas en plasma de fezolinetant es baja (51%). La distribución de fezolinetant en hematíes es casi igual a la del plasma.

Biotransformación

Fezolinetant se metaboliza principalmente por CYP1A2 para obtener el metabolito principal oxidado ES259564. ES259564 es aproximadamente 20 veces menos potente frente al receptor NK3 humano. La relación metabolito-sustancia original oscila de 0,7 a 1,8.

Eliminación

El aclaramiento aparente en estado estacionario de fezolinetant es 10,8 l/h. Tras la administración oral, fezolinetant se elimina principalmente en la orina (76,9%) y en menor medida en las heces (14,7%). En la orina, una media de 1,1% de la dosis de fezolinetant administrada se excretó sin cambios y un 61,7% de la dosis administrada se excretó como ES259564. La semivida efectiva ($t_{1/2}$) de fezolinetant es de 9,6 horas en mujeres con SVM

Poblaciones especiales

Efectos de edad, raza, peso corporal y estado menopáusico

No hay efectos clínicamente relevantes de la edad (18 a 65 años), raza (negra, asiática, otra), peso corporal (42 a 126 kg) o el estado menopáusico (premenopausia, postmenopausia) sobre la farmacocinética de fezolinetant.

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una dosis única de 30 mg de fezolinetant en mujeres con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase A (leve), la $C_{m\acute{a}x}$ media de fezolinetant aumentó 1,2 veces y el AUC_{inf} 1,6 veces, respecto a mujeres con una función hepática normal. En mujeres con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase B (moderada), la $C_{m\acute{a}x}$ media de fezolinetant disminuyó un 15%, mientras que el AUC_{inf} aumentó 2 veces. La $C_{m\acute{a}x}$ de ES259564 disminuyó en ambos grupos de insuficiencia hepática crónica moderada y leve, mientras que el AUC_{inf} y el AUC_{last} aumentaron algo menos de 1,2 veces.

Fezolinetant no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática crónica Child-Pugh Clase C (grave).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 30 mg de fezolinetant, no hubo ningún efecto clínicamente relevante en la exposición a fezolinetant ($C_{\text{máx}}$ y AUC) en mujeres con insuficiencia renal de leve (TFGe de 60 a menos de 90 ml/min/1,73 m²) a grave (TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m²). El AUC de ES259564 no cambió en mujeres con insuficiencia renal leve pero aumentó aproximadamente de 1,7 a 4,8 veces en insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a menos de 60 ml/min/1,73 m²) y grave. El uso de Veoza no se recomienda en mujeres con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal debido a la falta de datos de seguridad a largo plazo en esta población.

Fezolinetant no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal (TFGe inferior a 15 ml/min/1,73 m²).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos solamente se observaron reacciones a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Toxicidad a dosis repetidas

La administración repetida de fezolinetant a ratas y monos mostró efectos consistentes con la acción farmacológica principal (alteraciones en el ciclo estral, falta de actividad ovárica, disminución del peso ovárico y/o uterino, atrofia uterina). Estos efectos se observaron a niveles de exposición elevados (> 10 veces la exposición clínica anticipada con la dosis terapéutica en humanos de 45 mg). Además, en ratas, se observaron efectos secundarios en el hígado y la tiroides que se consideran una respuesta adaptativa a la inducción enzimática y en ausencia de insuficiencia funcional con cambios necróticos se consideraron no adversos. El hallazgo de hiperplasia folicular de células tiroideas se considera secundario a la inducción de enzimas hepáticas debido al aumento en el metabolismo de la hormona tiroidea, lo cual dio como resultado una respuesta positiva a la pituitaria para la estimulación de la producción de la hormona estimulante del tiroides y un aumento de la actividad tiroidea. En general, se considera que los roedores son más sensibles que los humanos a este tipo de toxicidad tiroidea mediada por el hígado, por tanto, no se espera que estos hallazgos sean clínicamente relevantes.

En monos, se observó trombocitopenia, en ocasiones asociada con episodios hemorrágicos y anemia regenerativa, tras la administración repetida a niveles de dosis elevados (> 60 veces la exposición humana a la dosis terapéutica en humanos).

Genotoxicidad

Fezolinetant y su metabolito principal ES259564 no mostraron potencial genotóxico en la prueba de mutación inversa bacteriana in vitro, ni en la prueba de aberración cromosómica in vitro ni en la prueba de micronúcleos in vivo.

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratas (186 veces la exposición humana a la dosis terapéutica en humanos) se observó un aumento en la incidencia de adenoma folicular de células tiroideas. El aumento se considera un efecto específico en ratas secundario a la inducción de enzimas metabólicas de los hepatocitos y no constituye un riesgo carcinógeno clínico.

Además, en ambas especies se observó un aumento en la incidencia de timomas, que superó ligeramente el rango de control histórico. Sin embargo, estos hallazgos solo se observaron a niveles de exposición significativamente superiores (> 50 veces) a la exposición clínica a la dosis terapéutica humana, y por lo tanto, no se espera que sean relevantes en humanos.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Fezolinetant no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad femenina ni sobre el desarrollo embrionario temprano en el estudio con ratas a niveles de exposición 143 veces superiores a la exposición humana a la dosis terapéutica en humanos.

En estudios de toxicidad para el desarrollo embrionario, se observó mortalidad embrionaria a niveles de exposición de 128 y 174 veces la dosis terapéutica humana en ratas y conejos, respectivamente. Los conejos también mostraron un aumento en la reabsorción tardía y disminución en el peso del feto a niveles de exposición 28 veces superiores a la dosis terapéutica en humanos. Fezolinetant no mostró potencial teratogénico en ratas ni en conejos. En el estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, se observó un aumento de la pérdida total de camadas/abortos sensibles a la dosis a niveles de exposición de 36 veces la exposición clínica prevista a la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos, mientras que se observó una reducción de la maduración sexual en la progenie masculina a niveles de exposición de 204 veces la dosis terapéutica máxima en humanos.

Tras la administración de fezolinetant radiomarcado a ratas lactantes, la concentración de radioactividad en la leche fue mayor que en el plasma en todos los puntos temporales, lo cual indica la excreción de fezolinetant y/o sus metabolitos en la leche materna.

Evaluación de riesgo medioambiental (ERM)

Los estudios de la evaluación del riesgo medioambiental mostraron que fezolinetant puede suponer un riesgo en el medio acuático. (ver sección 6.6).

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Hidroxiopropilcelulosa
Hidroxiopropilcelulosa de baja sustitución
Celulosa microcristalina

Ref.: RF2258082/24

Reg. ISP. N° F-28642/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VEOZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 45 mg
(FEZOLINETANT)**

Estearato de magnesio
Hipromelosa
Talco
Macrogol
Dióxido de titanio
Óxido de hierro, rojo.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Vida útil

36 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenidos del container

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster OPA-Alu-PVC / Alu-PVC termoformado, más folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado y rotulado.

Tamaño de envases: 10 - 100 comprimidos recubiertos.

Es posible que no todos los tamaños de envases sean comercializados.

6.6 Precauciones especiales para eliminación

Este medicamento puede representar un riesgo para el medio acuático (ver sección 5.3).

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requisitos locales.

7. TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Farma Chile SpA bajo licencia de Astellas Pharma US Inc.

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024