

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 “Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VEOZA™ 45 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 45 mg fezolinetant içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet).

Bir yüzeyinde firma logosu ve “645” baskılı, açık kırmızı renkli yuvarlak (yaklaşık 7 mm çapında ve 3 mm kalınlığında) tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VEOZA, menopozla ilişkili orta ila şiddetli derecedeki vazomotor semptomların (VMS) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Önerilen doz, günde bir kez 45 mg’dır.

VMS’nin süresi kişiye göre değişkenlik gösterebileceği için, uzun dönem tedavinin yararı periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Unutulan doz

Bir VEOZA dozunun unutulması veya zamanında alınmaması durumunda; planlanan bir sonraki dozdan önce 12 saatten az bir süre kalmadığı sürece, unutulan doz mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Bireyler ertesi gün normal tedavi programına geri dönmelidir.

Uygulama şekli:

VEOZA, günde bir defa, her gün yaklaşık aynı saatte, öğünlerle beraber veya öğünlerden bağımsız olarak, sıvı ile birlikte oral yoldan alınmalıdır. Bu koşullar altında klinik verilerin mevcut olmaması nedeniyle; tabletler bütün olarak yutulmalı, kırılmamalı, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Child-Pugh Sınıf A (hafif dereceli) kronik karaciğer yetmezliği olan bireyler için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

VEOZA'nın, Child-Pugh Sınıf B (orta dereceli) veya C (şiddetli) kronik karaciğer yetmezliği olan bireylerde kullanılması önerilmez. Fezolinetant, Child-Pugh Sınıf C (şiddetli) kronik karaciğer yetmezliği olan bireylerde araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Hafif (eGFR 60 ila <90 mL/dk/1,73 m²) veya orta dereceli (eGFR 30 ila <60 mL/dk/1,73 m²) böbrek yetmezliği olan bireyler için doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

VEOZA'nın şiddetli (eGFR <30 mL/dk/1,73 m²) böbrek yetmezliği olan kişilerde kullanılması önerilmez. Fezolinetant, son evre böbrek hastalığı (eGFR <15 mL/dk/1,73 m²) olan bireylerde araştırılmamıştır ve bu popülasyonda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Menopozla ilişkili orta ila şiddetli derecedeki VMS endikasyonu için VEOZA'nın pediyatrik popülasyonda kullanımı söz konusu değildir.

Geriatrik popülasyon:

Fezolinetantın, VEOZA tedavisine başlayan 65 yaş üzeri kadınlardaki güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Bu popülasyon için herhangi bir doz önerisi yapılamaz.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Orta dereceli veya güçlü CYP1A2 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5).
- Bilinen veya şüphelenilen gebelik durumunda (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tıbbi muayene/konsültasyon

VEOZA tedavisi başlatılmadan veya yeniden planlanmadan önce, dikkatli bir teşhis yapılmalı ve tam bir tıbbi öykü (aile öyküsü dahil) değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında, standart klinik uygulamaya göre periyodik kontroller yapılmalıdır.

Karaciğer hastalığı

VEOZA'nın Child-Pugh Sınıf B (orta dereceli) veya C (şiddetli) kronik karaciğer yetmezliği olan bireylerde kullanımı önerilmez. Aktif karaciğer hastalığı veya Child-Pugh Sınıf B (orta dereceli) veya C (şiddetli) kronik karaciğer yetmezliği olan kadınlar, fezolinetant ile gerçekleştirilen klinik etkililik veya güvenlilik çalışmalarına dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2) ve bu bilgiler güvenilir bir şekilde tahmin edilememektedir. Fezolinetantın farmakokinetiği Child-Pugh Sınıf A (hafif dereceli) ve B (orta dereceli) kronik karaciğer yetmezliği olan kadınlarda araştırılmıştır (bkz. Bölüm 5.2).

İlaça bağı karaciğer hasarı (DILI)

Fezolinetant ile tedavi edilen kadınlarda, toplam bilirubin artışı ve karaciğer hasarını işaret eden semptomların görüldüğü ciddi vakalar dahil olmak üzere, serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde ve serum aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde normalin üst limitinin (ULN) en az 3 katı artışlar gözlemlenmiştir. Yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri (KFT'ler) ve karaciğer hasarını düşündüren semptomlar genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur. Fezolinetant ile tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri gerçekleştirilmelidir. ALT veya AST seviyeleri $\geq 2 \times \text{ULN}$ ise veya toplam bilirubin seviyesi yüksekse (örn. $\geq 2 \times \text{ULN}$) tedaviye başlanmamalıdır. Tedavinin ilk üç ayında karaciğer fonksiyon testleri aylık olarak gerçekleştirilmeli, daha sonra ise klinik değerlendirmeye göre belirlenmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri ayrıca karaciğer hasarını düşündüren semptomlar ortaya çıktığında da gerçekleştirilmelidir.

Tedavi aşağıdaki durumlarda sonlandırılmalıdır:

- Transaminaz seviyesindeki yükselmeler $\geq 3 \times \text{ULN}$ ise ve bununla birlikte toplam bilirubin seviyesi $>2 \times \text{ULN}$ ise VEYA karaciğer hasarını düşündüren semptomlar söz konusu ise
- Transaminaz seviyesindeki yükselmeler $>5 \times \text{ULN}$ ise.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi, değerler normale dönene kadar sürdürülmelidir.

Hastalar karaciğer hasarının belirtileri ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve bu tür belirtiler meydana geldiğinde derhal doktorlarıyla iletişime geçmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Bilinen veya önceden geçirilmiş meme kanseri veya östrojene bağı maligniteler

Meme kanseri veya östrojene bağı diğer maligniteler için onkolojik tedavi (örn. kemoterapi, radyasyon tedavisi, anti-hormon tedavisi) alan kadınlar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu nedenle, etkililiği ve güvenliliği bilinmediği için, VEOZA'nın bu popülasyonda kullanılması tavsiye edilmez.

Daha önce meme kanseri veya östrojene bağı diğer maligniteler geçirmiş olan ve halihazırda herhangi bir onkolojik tedavi uygulanmayan kadınlar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu kadınların VEOZA ile tedavi edilmesi kararı, birey için yarar-risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

Hormon replasman tedavisinin östrojenlerle eş zamanlı birlikte (lokal vajinal preparatlar hariç)

Fezolinetant ve östrojenlerin kullanıldığı hormon replasman tedavisinin eş zamanlı kullanımı araştırılmamış olduğundan, eş zamanlı kullanımları tavsiye edilmez.

Nöbetler veya diğer konvülsif hastalıklar

Fezolinetant, nöbet veya diğer konvülsif hastalık öyküsü olan kadınlarda araştırılmamıştır. Klinik çalışmalar sırasında herhangi bir nöbet veya konvülsif hastalık vakası mevcut değildir. Bu kadınların VEOZA ile tedavi edilmesi kararı, birey için yarar-risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin fezolinetant üzerindeki etkisi

CYP1A2 inhibitörleri

Fezolinetant başlıca CYP1A2 tarafından ve daha az ölçüde CYP2C9 ve CYP2C19 tarafından metabolize edilir. Fezolinetantın orta dereceli veya güçlü CYP1A2 inhibitörü olan tıbbi ürünlerle (örn. etinil östradiol içeren kontraseptifler, meksiletin, enoksasin, fluvoksamin) eş zamanlı kullanımı, fezolinetantın plazma C_{maks} ve EAA değerlerini artırır.

Orta dereceli veya güçlü CYP1A2 inhibitörlerinin VEOZA ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Güçlü bir CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksamin ile eş zamanlı kullanım, fezolinetantın C_{maks} değerinde genel olarak 1,8 kat ve EAA değerinde ise 9,4 kat artışa neden olmuştur; t_{maks} değerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Güçlü bir CYP1A2 inhibitörünün geniş ölçekli etkisi ve destekleyici modelleme göz önünde bulundurulduğunda; orta dereceli CYP1A2 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımı takiben fezolinetant konsantrasyonlarındaki artışın klinik olarak ilgili olması beklenmektedir (bkz. bölüm 4.3). Bununla birlikte, zayıf CYP1A2 inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım sonrasında fezolinetant maruziyetindeki artışın klinik olarak anlamlı olacağı öngörülmemiştir.

CYP1A2 indükleyicileri

In vivo veriler

Sigara içmek (orta dereceli CYP1A2 indükleyicisi) fezolinetant C_{maks} değerini %71,74'lük geometrik LS ortalama oranına düşürürken, EAA değerini ise %48,29'luk geometrik LS ortalama oranına düşürmüştür. Etkililik verileri, sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı farklılıklara işaret etmemektedir. Sigara içenlerde doz ayarlaması önerilmemektedir.

Taşıyıcılar

In vitro veriler

Fezolinetant, P-glikoprotein (P-gp) bir substratı değildir. Ana metabolit ES259564, P-gp'nin bir substratıdır.

Fezolinetantın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Sitokrom P450 (CYP) enzimleri

In vitro veriler

Fezolinetant ve ES259564; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4'ün inhibitörü değildir. Fezolinetant ve ES259564; CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4'ün indükleyicisi değildir.

Taşıyıcılar

In vitro veriler

Fezolinetant ve ES259564; P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 ve MATE2-K'nin ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/L}$) inhibitörü değildir. Fezolinetant; OAT1 ve OAT3'ü sırasıyla $18,9 \mu\text{mol/L}$ ($30 \times C_{maks,u}$) ve $27,5 \mu\text{mol/L}$ ($44 \times C_{maks,u}$) IC_{50} değerleriyle inhibe etmiştir. ES259564; OAT1 ve OAT3'ü inhibe etmez ($IC_{50} > 70 \mu\text{mol/L}$).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan perimenopozal kadınlar etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Bu popülasyon için hormonal olmayan kontraseptifler tavsiye edilmektedir.

Gebelik dönemi

VEOZA gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). VEOZA kullanımı sırasında gebelik meydana gelirse, tedavi derhal durdurulmalıdır.

Fezolinetantın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlı veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

VEOZA'nın, laktasyon döneminde kullanımı endike değildir.

Fezolinetant ve metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen mevcut farmakokinetik veriler, fezolinetant ve/veya metabolitlerinin hayvan sütüne geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Anne sütü ile beslenen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya VEOZA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin anne açısından faydası dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fezolinetantın insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri mevcut değildir. Dişi sıçanlarda gerçekleştirilen fertilite çalışmasında, fezolinetant fertiliteyi etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Fezolinetantın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Fezolinetant 45 mg ile en sık görülen advers reaksiyonlar diyare (%3,2) ve uykusuzluktur (%3,0).

Toplam çalışma popülasyonunda %1'den daha yüksek bir insidansla rapor edilen herhangi bir ciddi advers reaksiyon gözlenmemiştir. Fezolinetant 45 mg ile dört adet ciddi advers reaksiyon rapor edilmiştir. En ciddi advers reaksiyon, endometriyal adenokarsinom (%0,1) olayı olmuştur.

Fezolinetant 45 mg ile dozun kesilmesine yol açan en sık görülen advers reaksiyonlar alanin aminotransferaz (ALT) artışı (%0,3) ve uykusuzluk (%0,2) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi:

Fezolinetantın güvenliliği, Faz 3 klinik çalışmalarda günde bir defa fezolinetant alan menopozla ilişkili VMS'si olan 2203 kadında araştırılmıştır.

Klinik çalışmalar sırasında gözlenen ve spontan raporlamalardan elde edilen advers reaksiyonlar, her bir sistem organ sınıfındaki sıklık kategorisine göre aşağıda listelenmektedir. Sıklık kategorileri

şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklığı tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Fezolinetant 45 mg için advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Sıklık Kategorisi	Advers Reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Uykusuzluk
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Diyare, karın ağrısı
Hepatobiliyer hastalıklar	Yaygın	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı*
	Bilinmiyor	İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI)*

*Seçili advers reaksiyonların tanımına bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

ALT artışı/AST artışı/İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI)

Klinik çalışmalarda, fezolinetant kullanan kadınların %2,1'inde ALT seviyelerinde $> 3 \times \text{ULN}$ 'lik yükselmeler meydana gelirken; plasebo kullanan kadınlarda bu oran %0,8 olarak gözlenmiştir. AST seviyelerindeki $> 3 \times \text{ULN}$ 'lik yükselmeler fezolinetant kullanan kadınların %1,0'inde meydana gelirken, plasebo kullanan kadınlarda bu oran %0,4 olarak gözlenmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde, eş zamanlı olarak bilirubin ve/veya alkalen fosfataz (ALP) artışları ile birlikte, ALT ve/veya AST seviyelerinde yükselmelerin ($> 10 \times \text{ULN}$) meydana geldiği ciddi vakalar rapor edilmiştir. Bazı vakalarda, karaciğer fonksiyon testlerindeki bu yükselmeler; yorgunluk, kaşıntı, sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve/veya karın ağrısı gibi karaciğer hasarını düşündüren belirti ve semptomlarla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı kadınlarda gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, fezolinetantın 900 mg'a kadar olan dozları test edilmiştir. Dokuz yüz mg'lık dozda baş ağrısı, bulantı ve parestezi gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda, birey yakından izlenmeli ve bulgu ve belirtilere yönelik destekleyici tedavi değerlendirilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Genitoüriner Sistem ve Seks Hormonları, Diğer jinekolojikler, diğer jinekolojikler
ATC kodu: G02CX06

Etki mekanizması:

Fezolinetant, hormonal olmayan, seçici bir nörokinin 3 (NK3) reseptör antagonistidir. Hipotalamusun termoregülatör merkezindeki KNDy nöronal aktivitede dengeyi yeniden sağladığı varsayılan, kisspeptin/nörokinin B/dinorfin (KNDy) nöronundaki nörokinin B'nin (NKB) bağlanmasını bloke eder.

Farmakodinamik etkiler:

Postmenopozal kadınlarda, fezolinetant tedavisi ile luteinizan hormon (LH) düzeylerinde geçici bir azalma gözlenmiştir. Postmenopozal kadınlarda ölçülen cinsiyet hormonlarında (folikül uyarıcı hormon (FSH), testosteron, östrojen ve dehidroepiandrosteron sülfat) belirgin bir trend veya klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Etkililik: VMS üzerindeki etkiler

Fezolinetantın etkileri, orta ila şiddetli VMS'si olan postmenopozal kadınlarda, aynı tasarıma sahip iki adet 12 haftalık ve akabinde 40 haftalık uzatma tedavi periyodunun takip ettiği randomize, plasebo kontrollü, çift kör, faz 3 çalışmada (SKYLIGHT 1 – 2693-CL-0301 ve SKYLIGHT 2 – 2693-CL-0302) araştırılmıştır. Çalışmalara, günde minimum ortalama 7 defa orta ila şiddetli derecede VMS geçiren kadınlar dahil edilmiştir.

Çalışma popülasyonuna, ardışık ≥ 12 ay süreyle amenoresi (%70,1) veya ≥ 6 ay süreyle amenoresi olan ve FSH değeri >40 IU/L (%4,1) olan veya tarama vizitinden ≥ 6 hafta önce bilateral ooferektomi (%16,1) geçirmiş olarak tanımlanan postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir.

Çalışma popülasyonuna şunlardan bir veya daha fazlasına sahip postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir: daha önce hormon replasman tedavisi (HRT) (%19,9), daha önce ooferektomi (%21,6) veya daha önce histerektomi (%32,1) uygulanmış kadınlar.

Çalışmalarda; toplam 1022 postmenopozal kadın (%81'i Kafkas, %17'si Siyahi, %1'i Asyalı, %24'ü Hispanik/Latin kökenli ve yaş ortalaması 54 olan ≥ 40 yaş ve ≤ 65 yaş kadın) randomize edilmiş ve sigara içme durumuna göre sınıflandırılmıştır (%17'si sigara içen).

Her iki çalışma için 4 ortak primer etkililik sonlanım noktası, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) kılavuzlarında tanımlandığı üzere, orta ila şiddetli VMS sıklığı ve şiddetinde başlangıçtan 4. ve 12. haftalara kadar olan değişimdir. Her bir çalışma, plaseboya kıyasla, fezolinetant 45 mg için orta ila şiddetli VMS sıklığında başlangıçtan 4. ve 12. haftalara kadar istatistiksel olarak ve klinik açıdan anlamlı (24 saatte ≥ 2 sıcak basması) azalma olduğunu göstermiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler; plaseboya kıyasla, fezolinetant 45 mg için orta ila şiddetli VMS'nin şiddetinde başlangıca göre 4. ve 12. haftalara kadar istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir.

SKYLIGHT 1 ve 2 çalışmasından ve havuzlanmış çalışmalardan elde edilen, 24 saatte orta ila şiddetli derecedeki VMS'nin ortalama sıklığında başlangıçtan 4. ve 12. haftaya kadar olan değişime yönelik ortak primer sonlanım noktasının sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: 24 saatte orta ila şiddetli derecedeki VMS'nin ortalama sıklığı için ortalama başlangıç ve başlangıçtan 4. ve 12. haftaya kadar olan değişim

Parametre	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Havuzlanmış çalışmalar (SKYLIGHT 1 ve 2)	
	Fezolinetant 45 mg (n= 174)	Plasebo (n= 175)	Fezolinetant 45 mg (n= 167)	Plasebo (n= 167)	Fezolinetant 45 mg (n= 341)	Plasebo (n= 342)
Başlangıç						
Ortalama (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)
Başlangıçtan 4.haftaya kadar olan değişim						
Ortalama 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)
Ortalama % Azalma ²	%50,63	%30,46	%55,16	%33,60	%52,84	%31,96
Plaseboya göre fark (SE)	-2,07 (0,42)	--	-2,55 (0,46)	--	-2,28 (0,32)	--
P-değeri	<0,001 ¹	--	<0,001 ¹	--	<0,001	--
Başlangıçtan 12.haftaya kadar olan değişim						
Ortalama 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)
Ortalama % Azalma ²	%61,35	%34,97	%64,27	%45,35	%62,80	%40,18
Plaseboya göre fark (SE)	-2,55 (0,43)	--	-2,53 (0,55)	--	-2,51 (0,35)	--
P-değeri	<0,001 ¹	--	<0,001 ¹	--	<0,001	--

¹Çarpan ayarlaması ile 0,05 seviyesinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün.

Ortalama LS: Kovaryansın tekrarlı ölçüm analizi için karma bir modelden tahmin edilen En Küçük Kareler Ortalaması;

SD: Standart Sapma; SE: Standart Hata.

²Ortalama % Azalma tanımlayıcı bir istatistiktir ve karma modelden elde edilmemektedir.

SKYLIGHT 1 ve 2 çalışmasından ve havuzlanmış çalışmalardan elde edilen, 24 saatte orta ila şiddetli derecedeki VMS'nin ortalama şiddetinde başlangıçtan 4. ve 12. haftaya kadar olan değişime yönelik ortak primer sonlanım noktasının sonuçları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: 24 saatte orta ila şiddetli derecedeki VMS'nin ortalama şiddeti için ortalama başlangıç ve başlangıçtan 4. ve 12. haftaya kadar olan değişim

Parametre	SKYLIGHT 1		SKYLIGHT 2		Havuzlanmış çalışmalar (SKYLIGHT 1 ve 2)	
	Fezolinetant 45 mg (n= 174)	Plasebo (n= 175)	Fezolinetant 45 mg (n= 167)	Plasebo (n= 167)	Fezolinetant 45 mg (n= 341)	Plasebo (n= 342)
Başlangıç						
Ortalama (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)
Başlangıçtan 4.haftaya kadar olan değişim						
Ortalama 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)

Plaseboya göre fark (SE)	-0,19 (0,06)	--	-0,29 (0,06)	--	-0,24 (0,04)	--
P-değeri	0,002 ¹	--	<0,001 ¹	--	<0,001	--
Başlangıçtan 12.haftaya kadar olan değişim						
Ortalama 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)
Plaseboya göre fark (SE)	-0,20 (0,08)	--	-0,29 (0,08)	--	-0,24 (0,06)	--
P-değeri	0,007 ¹	--	<0,001 ¹	--	<0,001	--

¹Çarpan ayarlaması ile 0,05 seviyesinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün.

Ortalama LS: Kovaryansın tekrarlı ölçüm analizi için karma bir modelden tahmin edilen En Küçük Kareler Ortalaması;

SD: Standart Sapma; SE: Standart Hata.

Güvenlilik: Endometriyal güvenlilik

Uzun dönem güvenlilik verilerinde (SKYLIGHT 1, 2 ve 4), fezolinetant 45 mg'ın endometriyal güvenliliği transvajinal ultrason ve endometrial biyopsilerle değerlendirilmiştir (52 haftalık tedavi sırasında 304 kadına başlangıçta ve başlangıç sonrasında endometriyal biyopsi yapılmıştır).

Endometriyal biyopsi değerlendirmelerinde, endometriyal güvenlilik için önceden belirlenmiş kriterlere göre endometriyal hiperplazi veya malignite riskinde artış tespit edilmemiştir. Transvajinal ultrasonda endometriyal kalınlıkta artış görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Fezolinetant C_{maks} değerine genellikle dozdan 1 ila 4 saat sonra ulaşılır. Yüksek kalorili, yüksek yağlı bir yemekle birlikte uygulamayı takiben fezolinetant farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. VEOZA yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız olarak uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Fezolinetantın ortalama görünür dağılım hacmi (V_z/F) 189 L'dir. Fezolinetantın plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%51). Fezolinetantın kırmızı kan hücrelerinde dağılımı neredeyse plazmaya eşittir.

Biyotransformasyon:

Fezolinetant başlıca CYP1A2 tarafından metabolize edilir ve oksitlenmiş ana metabolit ES259564 elde edilir. ES259564, insan NK3 reseptörüne karşı yaklaşık 20 kat daha az etkilidir. Metabolit/ana madde oranı 0,7 ila 1,8 arasında değişmektedir.

Eliminasyon:

Fezolinetantın kararlı durumdaki görünür klerensi 10,8 L/saattir. Oral uygulamayı takiben, fezolinetant başlıca idrar yoluyla (%76,9) ve daha az oranda da dışkı yoluyla (%14,7) elimine edilir. İdrarda, uygulanan fezolinetant dozunun ortalama %1,1'i değişmeden atılmıştır ve uygulanan dozun %61,7'si ise ES259564 olarak atılmıştır. VMS'si olan kadınlarda fezolinetantın etkin yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 9,6 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı kadınlarda fezolinetantın C_{maks} ve EAA değeri, günde bir defa 20 ila 60 mg arasında uygulanan dozlarda orantılı olarak artmıştır.

Günde bir defa dozlamayı takiben, fezolinetantın kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 2. günde ulaşılmış olup, minimum fezolinetant akümüasyonu gözlenmiştir. Fezolinetantın farmakokinetiği zamanla değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, ırk, vücut ağırlığı ve menopoz durumunun etkileri

Yaş (18 ila 65 yaş), ırk (Siyahi, Asyalı, Diğer), vücut ağırlığı (42 ila 126 kg) veya menopoz durumunun (pre-menopoz, post-menopoz) fezolinetantın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Böbrek yetmezliği

Otuz mg fezolinetantın tekli doz uygulanmasını takiben; hafif ($eGFR$ 60 ila <90 mL/dk/1,73 m²) ila şiddetli ($eGFR$ <30 mL/dk/1,73 m²) derecede böbrek yetmezliği olan kadınlarda fezolinetant maruziyeti (C_{maks} ve EAA) üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir. Hafif derecede böbrek yetmezliği olan kadınlarda ES259564'ün EAA değeri değişmemiştir, fakat orta dereceli ($eGFR$ 30 ila <60 mL/dk/1,73 m²) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan kadınlarda yaklaşık EAA değeri 1,7 ila 4,8 kat artış göstermiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan veya son evre böbrek hastalığı olan kadınlarda uzun dönem güvenlilik verileri yetersiz olduğundan, VEOZA'nın bu popülasyonda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Fezolinetant, son evre böbrek hastalığı ($eGFR$ <15 mL/dk/1,73 m²) olan bireylerde araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Child-Pugh Sınıf A (hafif dereceli) kronik karaciğer yetmezliği olan kadınlarda 30 mg fezolinetantın tekli doz uygulanmasını takiben; normal karaciğer fonksiyonu olan kadınlara kıyasla ortalama fezolinetant C_{maks} değeri 1,2 kat ve EAA_{inf} ise 1,6 kat artmıştır. Child-Pugh Sınıf B (orta dereceli) kronik karaciğer yetmezliği olan kadınlarda ortalama fezolinetant C_{maks} değeri %15 oranında azalmış ve EAA_{inf} değeri ise 2 kat artmıştır. ES259564'ün C_{maks} değeri hem hafif hem de orta dereceli kronik karaciğer yetmezliği olan gruplarda azalırken, EAA_{inf} ve EAA_{last} değerleri 1,2 kattan biraz daha az oranda artış göstermiştir.

Fezolinetant, Child-Pugh Sınıf C (şiddetli derecede) kronik karaciğer yetmezliği olan bireylerde araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, yalnızca, maksimum insan maruziyetini yeterli seviyede aşan maruziyetlerde gözlenmiştir ve bu durumun klinik kullanımla ilgisi düşük orandadır.

Tekrarlanan dozlara bağlı olarak gelişen toksisite

Fezolinetantın sıçanlara ve maymunlara tekrarlı uygulanması, primer farmakolojik etkiyle tutarlı etkiler (östrus döngüsü bozuklukları, ovaryum aktivitesinde yetmezlik, uterus ve/veya ovaryum ağırlığında azalma, uterus atrofi) göstermiştir. Bu etkiler yüksek maruziyet seviyelerinde (45 mg'lık insan terapötik dozunda beklenen klinik maruziyetin >10 katı) gözlenmiştir. Ayrıca, sıçanlarda, karaciğer ve tiroid üzerinde, enzim indüksiyonuna adaptif bir yanıt olduğu düşünülen sekonder etkiler görülmüş ve fonksiyonel bozulma ve eşlik eden nekrotik değişikliklerin olmaması durumunda bu etkilerin advers olmadığı değerlendirilmiştir. Tiroid foliküler hücre hiperplazisi bulgusunun, artan tiroid hormon metabolizmasına bağlı olarak karaciğer enzim indüksiyonuna

sekonder olduğu değerlendirilir ve bu durum, tiroid uyarıcı hormon üretiminin uyarılması ve tiroid aktivitesinin artması için hipofiz bezine pozitif geri bilgi akışı sağlar. Genel olarak, kemirgenlerin bu tür karaciğer-aracılı tiroid toksisitesine insanlara göre daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir, dolayısıyla bu bulguların klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir.

Maymunlarda yüksek doz seviyelerinde (insan terapötik dozunda insan maruziyetinin >60 katı) tekrarlanan uygulamaları takiben bazen kanama episodları ve rejeneratif anemi ile ilişkili olan trombositopeni görülmüştür.

Genotoksisite

Fezolinetant ve ana metaboliti ES259564, *in vitro* bakteriyel ters mutasyon testinde, *in vitro* kromozomal aberasyon testinde ve *in vivo* mikronükleus testinde genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Karsinojenisite

Sıçanlarda 2 yıllık bir karsinojenisite çalışmasında (insan terapötik dozundaki insan maruziyetinin 186 katı) tiroid foliküler hücre adenomu insidansında bir artış kaydedilmiştir. Artışın, hepatosit metabolik enzimlerinin indüksiyonuna sekonder olarak sıçanlara özgü bir etki olduğu kabul edilir ve klinik bir karsinojenik risk oluşturmaz.

İlave olarak, her iki türde de timoma vakalarında geçmiş kontrol aralığını biraz aşan oranda artış gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu bulgular yalnızca insan terapötik dozundaki klinik maruziyeti anlamlı ölçüde aşan (>50 kat) maruziyet seviyelerinde kaydedilmiştir ve bu nedenle insanlarla ilişkili olması beklenmemektedir.

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite

Fezolinetantın; insan terapötik dozunda insan maruziyetinin 143 katı maruziyet seviyelerinde sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada dişi fertilitesi veya erken evre embriyonik gelişim üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Embriyo-fetal gelişim toksisitesi çalışmalarında, sıçanlarda ve tavşanlarda sırasıyla insan terapötik dozunun 128 ve 174 katı maruziyet seviyelerinde embriyo-letalite kaydedilmiştir. Tavşanlarda ayrıca insan terapötik dozunun 28 katı maruziyet seviyelerinde geç rezorpsiyonun arttığı ve fetal ağırlığın azaldığını gözlenmiştir. Fezolinant, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik potansiyel göstermemiştir. Sıçanlarda gerçekleştirilen pre- ve post-natal gelişim çalışmasında; maksimum tavsiye edilen insan dozunda beklenen klinik maruziyetin 36 katı maruziyet seviyelerinde toplam yavru kaybı/düşüklerde doza-duyarlı artış gözlenirken, maksimum tavsiye edilen insan dozunun 204 katı maruziyet seviyelerinde erken yavru olgunlaşmanın azaldığı gözlenmiştir.

Radyoaktif olarak işaretlenmiş fezolinetantın emziren sıçanlara uygulanmasını takiben, sütteki radyoaktivite konsantrasyonu tüm zaman noktalarında plazmadaki konsantrasyondan daha yüksek olmuştur; bu durum, fezolinetantın ve/veya metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermektedir.

Çevresel risk deęerlendirmesi

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, fezolinetantın su ortamı için risk oluşturabileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Mannitol (E421)

Hidroksipropil selüloz (E463)

Düşük ikameli hidroksipropil selüloz (E463a)

Mikrokristalin selüloz (E460)

Magnezyum stearat (E470b)

Film kaplama

Hipromelloz (E464)

Talk (E553b)

Makrogol (E1521)

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28, 30 ve 100 film kaplı tablet içeren PA/Alüminyum/PVC/Alüminyum blisterlerde ambalajlanmıştır.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün su ortamı için risk oluşturabilir (bkz. Bölüm 5.3).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.

Şişli/ İSTANBUL

Tel: 0212 440 08 00

Faks: 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2025/648

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ